

Université de Montréal

**Impact d'un traitement pont par radiofréquence  
percutanée chez les patients porteurs d'hépatocarcinomes  
en attente de transplantation hépatique : modélisation de  
Markov et analyse de base de données locale**

Par

Jean-Sébastien Billiard

Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé

École de Santé publique

Mémoire présenté à l'École de santé publique  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences  
en évaluation des technologies de la santé

Août 2018

© Jean-Sébastien Billiard, 2018

## Résumé

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers du foie et représente le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde, représentant 7% de l'ensemble des cancers. Les traitements sont multiples mais la transplantation hépatique est le traitement ultime. Les transplants hépatiques sont plus rares que les patients en demande et ces derniers peuvent attendre de nombreux mois avant la chirurgie. L'ablation par radiofréquence percutanée (RFA) des CHC est un traitement efficace mais il y a peu d'expériences qui évaluent son utilisation dans un contexte de contrôle tumoral chez les patients en attente de transplantation hépatique pour CHC.

Objectifs : Le but de ce mémoire est d'apprécier l'efficacité de ce traitement pour cette cohorte de patients. L'objectif primaire est la survie globale de ces patients et le deuxième objectif est le taux de rétention des patients sur la liste de transplantation.

Méthodes : Deux méthodes ont été utilisées. La première a été de créer un modèle de Markov simulant un essai randomisé de patients en attente de transplantation hépatique pour CHC en séparant deux groupes : un groupe bénéficiant de traitement par RFA et un groupe ne bénéficiant pas de traitement. Ce modèle a été réalisé avec une estimation des probabilités en se basant sur une analyse extensive de la littérature scientifique sur le sujet. Les analyses de survie, de risque d'exclusion de la liste de transplantation et de chance de transplantation ont été évalués pour les deux groupes. Des analyses de l'incertitude avec des tests de sensibilités unidirectionnelles ont été réalisées pour contrôler la robustesse du modèle et pour évaluer les différentes stratégies.

La deuxième méthode a été une analyse de la base de données locale du CHUM pour les patients en attente de greffe de foie entre 2009 et 2016 (133 patients). Nous avons également analysé les risques d'exclusion de la liste de transplantation, les chances de transplantation et la survie globale pour les deux sous-groupes (patients traités par RFA et patients non traités).

Nous avons enfin comparé les résultats de notre cohorte à ceux de la cohorte virtuelle de notre modèle de Markov.

Résultats : Dans le modèle de Markov deux hypothèses ont été testées selon une probabilité de survie post transplantation identique ou différente dans les deux groupes (RFA et NT). Il existe pour les deux hypothèses une supériorité du groupe RFA sur le groupe NT pour chacune des trois stratégies (minimisation de l'exclusion de la liste, maximisation de la greffe et évaluation de la survie globale.).

L'analyse de notre base de données locale montre un taux de retrait inversement un peu plus élevé dans le groupe traité que dans le groupe non traité (12.5% vs 9.3% respectivement), mais néanmoins avec une survie globale qui reste meilleure dans le groupe traité (93.7% vs 87.5%). Le taux de survie après transplantation hépatique reste également plus important dans le groupe traité (91% vs 87.5%).

Conclusion : les résultats des taux de retraits de la liste de transplantation apparaissent contradictoires entre notre modèle de Markov et l'analyse de notre base de données probablement possiblement en raison du faible nombre de patients dans ce sous-groupe, car nous avons dû exclure tous les patients ayant bénéficié de traitements autres que la RFA ce qui a réduit le nombre de patients disponibles pour l'étude de façon substantielle. Néanmoins tant le modèle de Markov que l'analyse de notre base de données montrent une meilleure survie des patients dans le groupe RFA que dans le groupe sans traitement. Il existe aussi une supériorité de la RFA pour la probabilité de greffe dans le modèle de Markov. Le modèle montre aussi que plus le patient attend sur la liste de transplantation, plus un traitement par RFA lui sera bénéfique.

**Mots-clés :** Carcinome hépatocellulaire, foie, transplantation, Ablation par radiofréquence, Markov.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (CHC) is the most common liver cancer and represent the fifth most frequent tumor in the world, accounting for 7% of all cancers worldwide. There are multiple treatments of various efficacies but orthotopic liver transplantation (OLT) remains the ultimate best treatment for this pathology. Unfortunately, hepatic transplants are scarce and patients with CHC could spend several months on the waiting list before the transplantation. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) of CHC is an efficacious treatment but there are few studies evaluating its use for controlling the tumoral burden in a context of patients on the waiting list for OLT.

Aim: The aim of this study is to evaluate the efficiency of RFA on that cohort of patients. The primary endpoint is the overall survival of these patients and the secondary endpoint is to evaluate the reduction of the dropout of these patients from the waiting list.

Method: Two methods were used. The first was to create a Markov model to simulate a randomized trial between group RFA and group NT (No treatment). The estimates of the probabilities were chosen from the scientific literature after an extensive review. Analysis of the overall survival, risk of exclusion from the transplantation list and chance of transplantation were evaluated for both groups. Uncertainty analysis with One-way sensitivity tests were performed to control the robustness of the model and to evaluate the different strategies.

The second method was an analysis of the the CHUM database for patients awaiting liver transplantation between 2009 and 2016 (133 patients). We also analyzed the risk of exclusion from the transplant list, the chances of transplantation and the overall survival for both subgroups (patients treated with RFA and untreated patients).

Finally, we compared the results of our cohort with those of the virtual cohort from our Markov model.

Results: In the Markov model, two hypotheses were tested according to a probability of survival post transplantation identical or different in the two groups (RFA and NT). For both hypotheses there is a superiority of the RFA group over the NT group for each of the three strategies (minimizing the exclusion of the list, maximizing the transplantation and the survival)

Analyse of the strategies showed a superiority for the RFA group vs the no treatment group either for a single probability after transplantation or for two different probabilities for the two groups.

In our local database, overall dropout rate was conversely slightly higher in the RFA group vs AT group (12.5% vs 9.3%). Survival on the waiting list remained better in the RFA group versus AT group (93.7% vs 87.5%) and survival after transplantation was also better in the RFA group (91% vs 87.5%).

Conclusion: the results of dropout rates from the transplant list appear contradictory between the Markov model and our local database probably because of the small number of patients in the subgroup of our database, because we had to exclude all patients who had received treatment other than RFA which reduced the number of patients available for the study substantially. Nevertheless, analysis of both Markov model and local database shows better overall survival in the RFA group than the NT group especially before transplantation. There is also a superiority of the RFA for the probability of transplantation in the Markov model. It also shows that the longer the patient waits on the transplant list the more beneficial the RFA treatment will be.

**Keywords :** Hepatocellular carcinoma, liver, transplantation, radiofrequency ablation, Markov.

# Table des matières

<i>Résumé</i> .....	<i>i</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>iii</i>
<i>Liste des tableaux</i> .....	<i>viii</i>
<i>Liste des abréviations/acronymes/anglicismes autorisés</i> .....	<i>xii</i>
<i>Remerciements</i> .....	<i>xiv</i>
<i>Introduction</i> .....	<i>1</i>
<b>Chapitre 1 État des connaissances</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1 Hépatocarcinome/ Carcinome hépatocellulaire</b> .....	<b>4</b>
1.1.1 Population à risque.....	4
1.1.2 Physiopathologie de la cirrhose .....	16
1.1.3 Carcinogénèse et physiopathologie de l'hépatocarcinome.....	17
<b>1.2 Traitements disponibles</b> .....	<b>21</b>
1.2.1 Résection hépatique .....	23
1.2.2 Traitement percutané par radiofréquence .....	23
1.2.3 Traitement percutané par micro-ondes (MWA).....	27
1.2.4 Traitement percutané par cryoablation.....	28
1.2.5 Électroporation irréversible .....	29
1.2.6 Ablation chimique par alcoolisation tumorale percutanée.....	29
1.2.7 Chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) et radio-embolisation (TARE) .....	30
1.2.8 Traitements percutanées combinés.....	31
1.2.9 Radiothérapie externe focalisée (SBRT) .....	31
1.2.10 Thérapie moléculaire ciblée.....	32
1.2.11 Transplantation hépatique.....	33
<b>Chapitre 2 Question de recherche dans le contexte d'évaluation des technologies en santé</b> .....	<b>35</b>
<b>2.1 Objectifs dans le contexte</b> .....	<b>35</b>
<b>2.2 Question de recherche</b> .....	<b>35</b>
2.2.1 Critère d'évaluation principal .....	36

2.2.2 Critère d'évaluation secondaire .....	36
2.2.3 Critère de substitution .....	36
<b>2.3 Contexte du Canada et du Québec.....</b>	<b>37</b>
<b><i>Chapitre 3 Méthodologie.....</i></b>	<b>37</b>
<b>3.1 Modèle de Markov.....</b>	<b>38</b>
3.1.1 Définition et explication des termes.....	38
3.1.2 Choix d'un modèle de Markov .....	40
3.1.3 Conception du modèle de Markov .....	40
3.1.4 Revue de la littérature disponible.....	46
<b>3.2 Base de données locale.....</b>	<b>47</b>
3.2.1 Choix des patients.....	47
3.2.2 Variables .....	48
3.2.3 Éthique .....	51
<b><i>Chapitre 4 Résultats.....</i></b>	<b>52</b>
<b>4.1 Modèle de Markov.....</b>	<b>52</b>
4.1.1 Exclusion de la liste de transplantation .....	52
4.1.2 Mortalité.....	53
4.1.3 Étude de sensibilité avec analyses des différentes stratégies .....	54
<b>4.2 Base de données locales .....</b>	<b>59</b>
4.2.1 Patients du groupe RFA .....	59
4.2.2 Patients du groupe NT.....	60
<b><i>Chapitre 5 Discussion .....</i></b>	<b>61</b>
<b>5.1 Modèle de Markov.....</b>	<b>61</b>
5.1.1 Analyse.....	61
5.1.2 Limitations et biais du modèle de Markov .....	63
<b>5.2 Base de données locales .....</b>	<b>64</b>
5.2.1 Analyse.....	64
5.2.2 Limitations de l'étude de la base de données.....	66
<b>5.3 Analyse des différences entre les deux méthodes.....</b>	<b>67</b>
5.3.1 Éléments concordants.....	68
5.3.2 Éléments discordants.....	68

<b>5.4 Futur .....</b>	<b>68</b>
5.4.1 Études prospectives randomisées contrôlées .....	68
5.4.2 Amélioration de la qualité de l'évidence.....	69
5.4.3 Analyse coût-efficacité.....	69
5.4.4 Analyses probabilistiques.....	69
<b><i>Conclusion .....</i></b>	<b><i>70</i></b>
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b><i>i</i></b>
<b><i>Annexe:.....</i></b>	<b><i>i</i></b>



## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Critères de Barcelone pour le traitement du CHC (BCLC criteria). Reproduit avec permission de (Forner, A., M. Reig, and J. Bruix, <i>Hepatocellular carcinoma</i> . Lancet, 2018. <b>391</b> (10127): p. 1301-1314). RightsLink, Copyright Elsevier. ....	22
<b>Tableau II</b> : Résultats à long terme de l'ablation par RFA percutanée pour les CHC sur cirrhose. ....	26
<b>Tableau III</b> : Probabilités utilisées pour le modèle de Markov pour chaque cycle de 6 mois.	43
<b>Tableau IV</b> : Tableau des gains en cycles pour les différentes stratégies en nombre de cycles et nombre de mois (1 cycle= 6 mois).....	58

# Liste des figures

Figure 1. : Variations régionales des taux estimés de CHC selon l'âge. Reproduit avec permission de (El-Serag, H.B., <i>Hepatocellular carcinoma</i> . N Engl J Med, 2011. <b>365</b> (12): p. 1118-27), Copyright Massachusetts Medical Society.....	5
Figure 2. Décès par cancer du foie aux USA: tendance 1975-2014. Reproduit avec permission du US National Center for Health Statistics data.....	7
Figure 3. Histoire naturelle de la NAFLD. Reproduit avec permission de (Yu, J., et al., <i>Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma</i> . Semin Cancer Biol, 2013. <b>23</b> (6 Pt B): p. 483-91). RightsLink, Copyright Elsevier.....	12
Figure 4. Mécanismes moléculaires de l'hépatocarcinogénèse au stade de cirrhose. Reproduit avec permission (El-Serag, H.B. and al, <i>Hepatocellular carcinoma</i> : Gastroenterology, 2007. <b>132</b> (7): p. 2557-76). RightsLink, Copyright Elsevier.....	20
Figure 5. Principe de l'ablation percutanée par radiofréquence des hépatocarcinomes sous contrôle échographique et scannographique. Reproduit avec permission de (Dodd, G.D., 3rd, et al., Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. Radiographics, 2000. <b>20</b> (1): p. 9-27). Copyright RSNA.....	24
Figure 6. Diagramme du modèle de Markov standard. ....	44
Figure 7. Analyse de la base de données locale. ....	50
Figure 8. Résultats graphiques de la modélisation dans TreeAge®: Hypothèse où la survie post-transplantation est identique pour les deux groupes (RFA vs NT). Probabilités pour l'exclusion de la liste de transplantation (orange), la survie (vert), les chances de transplantation (bleu) et la mortalité (rouge) en fonction du nombre de cycles de Markov. Chaque unité en abscisse correspond à un cycle Markov de 6 mois. ....	56
Figure 9. Résultats graphiques de la modélisation dans TreeAge®: Hypothèse où la probabilité de survie post-transplantation est différente pour les deux groupes (RFA vs NT). Probabilités pour l'exclusion de la liste de transplantation (orange), la survie (vert), les chances de transplantation (bleu) et la mortalité (rouge) en fonction du nombre de cycles de Markov. Chaque unité en abscisse correspond à un cycle de Markov de 6 mois.....	57

Figure 10. Visualisation du modèle de Markov dans le logiciel TreeAge®. Étant donné le nombre de données analysées et l'arborescence des chaînes de Markov dans le logiciel TreeAge®, il a été difficile de le reproduire sur une simple feuille. Ce fichier est à la disposition de toute personne voulant le consulter (Fichiers TreeAge® et Excel®). .....i

## Liste des sigles

A1AT: alpha1-antitrypsine.

AT : absence de traitement.

CBP: cirrhose biliaire primitive (primary biliary cirrhosis).

CHC : carcinome hépatocellulaire. Hépatocarcinome.

CSP: cholangite sclérosante primitive (primary sclerosing cholangitis).

CT: tomodensitométrie (computerized tomography).

HAI: hépatite auto-immune (auto-immune hepatitis).

HBV: hépatite à virus B (hepatitis B virus).

HVC : hépatite à virus C (hepatitis C virus).

IRM : imagerie par résonance magnétique (Magnetic Resonance Imaging).

MWA: ablation percutanée par microondes (Micro Wave Ablation).

MELD : modèle d'insuffisance hépatique terminale (model for end-stage liver disease).

NAFLD: atteinte hépatique graisseuse non alcoolique (Non-alcoholic fatty liver disease).

NASH : stéato-hépatite non alcoolique (Non Alcoholic Steatohepatitis).

NT: absence de traitement.

OLT : transplantation hépatique (orthotopic liver transplantation).

RFA: ablation par radiofréquence percutanée (percutaneous radiofrequency ablation).

SBRT: ablation par radiothérapie focale stéréotactique (Stereotactic body Radiation Therapy).

TACE: chimiothérapie intra-artérielle (trans-arterial chemo-embolization).

TARE: radioembolisation intra-artérielle (trans-arterial radioembolisation).

US: échographie (ultrasound).

USA: états-unis d'Amérique.

VGEF: facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

VIH: virus de l'immunodéficience humaine acquise.

## Liste des abréviations/acronymes/anglicismes autorisés

cf.: confer

e.g. : exempli gratia

etc. : Et cætera

i.e. : id est

j.: jour

m.: mois

vs: versus

payoff: pondération de l'évènement

*Je dédicace cette maitrise à ma petite sœur qui se bat pour survivre.*

七転び八起き

## Remerciements

Je remercie mon directeur de maitrise le Dr Lepanto pour ce sujet difficile mais passionnant.

Je remercie madame Aude Motulsky et monsieur Jean Lachaine d'avoir accepté de siéger dans le jury de mon mémoire de Maitrise.

Je remercie aussi le Dr Brian Potter pour sa connaissance impressionnante des modèles de Markov et sa disponibilité. J'espère que l'on aura l'occasion de travailler ensemble de nouveau.

Je remercie de tout mon cœur mon épouse Martine qui a supporté mes absences répétées et mes longues heures de travail avec beaucoup de patience.

Enfin je remercie ma fille Juliette pour ses conseils judicieux sur la forme et aussi Gabriella Minotti pour les mêmes raisons.

# Introduction

Avec le développement exponentiel de l'intelligence artificielle et la robotique les nouvelles technologies sont nombreuses y compris dans le domaine de la santé. Elles doivent être évaluées de façon générale mais aussi dans chaque contexte pour analyser leurs efficacités, leurs impacts et leurs faiblesses. Les agences d'évaluation des technologies dans la santé ont été conçues comme espace tampon entre l'arrivée de ces technologies et la population notamment la population en situation de faiblesse que constitue les patients atteints de cancer. Le paradigme est double : être le plus efficace possible pour vaincre la maladie et ne pas altérer plus qu'il n'en faut la santé du patient. Il s'agit d'un rapport risque-bénéfice qui doit toujours rester présent. Ces agences sont donc là pour identifier les technologies, prioriser les possibles évaluations, évaluer, puis propager leurs conclusions, les implémenter dans les politiques de la santé et dans la pratique médicale et enfin analyser l'impact de ces changements notamment sur la santé de la population [1].

Par ailleurs certaines technologies ont déjà quelques années mais n'ont pas forcément été évalués dans les contextes appropriés à l'utilisation que l'on voudra en faire maintenant et doivent être réévaluer dans ces contextes particuliers.

Au Québec, l'INESSS est l'organisme de référence quant à l'évaluation des nouvelles technologies dans les sciences de la santé et son rôle est prépondérant dans l'acceptation et la propagation de ces nouvelles technologies dans le but global de l'amélioration de la qualité des soins à la population québécoise. Le ministère de la santé lui donne des missions d'évaluation et l'agence formule des recommandations qui sont ensuite renvoyées aux décideurs gouvernementaux qui statuent sur leur éventuelle mise en place : on ne peut occulter le volet économique et une analyse coût- efficacité de ces technologies est in fine indispensable avant leur mise en place à grande échelle surtout lorsque l'on sait que le coût du cancer au Canada est passé de 2.9 milliards de dollars en 2005 à 7.5 milliards en 2012 [2]. Il existe en plus des coûts directs toute une série de coûts indirects en terme de perte de productivité pour la société québécoise [3]. Un des rôles de l'INESSS est ensuite le transfert des connaissances, qui consiste à "favoriser la mise en application de ses recommandations et guides par divers moyens de



sensibilisation, d'information et de transfert de connaissances" (article 5.5 de la loi de l'INESSS). Il s'agit d'un processus global et évolutif qui vise l'accessibilité mais aussi la bonne utilisation des données scientifiques dans le contexte particulier du Québec pour toutes les parties concernées, que ce soient les gestionnaires, les décideurs politiques, les personnes impliquées dans les soins aux patients et les patients eux-mêmes s'ils le désirent. Avant toute analyse de la pertinence d'une technologie dans le contexte québécois et pour les différents intervenants, la validation scientifique initiale est indispensable et correspond à l'étape initiale du processus global d'évaluation, ce que nous allons tenter de faire ici.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) correspond à presque 90% des cancers du foie. Il est la complication principale de la cirrhose bien qu'il puisse émerger sur des hépatopathies chroniques avant le stade de cirrhose [4]. Il est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde et la troisième cause de mortalité en relation avec le cancer [5] [6]. En dehors de tout dépistage le pronostic de cette tumeur est sombre avec une survie globale à 5 ans entre 10% et 15%, principalement expliquée par un diagnostic à un stade où aucun traitement curatif n'est possible [7]. Son incidence est en augmentation en Amérique du Nord en raison de l'augmentation des hépatites chroniques dues aux virus B et C et également en raison de l'augmentation des syndromes métaboliques et des atteintes hépatiques de type NASH.

Il existe plusieurs traitements pour le CHC comme nous allons le voir plus loin qui sont basés sur le stade de la maladie, les ressources technologiques disponibles et l'expertise des cliniciens impliqués dans le plan thérapeutique. Comme peu d'essais contrôlés et randomisés comparant les différentes modalités de traitement sont disponibles, les recommandations sont basées sur des études observationnelles et des opinions d'expert bien que récemment quelques méta-analyses ont été publiées sur le sujet mais qui restent peu concluantes [8]. Parmi les traitements à visée curative sur les petits CHC, l'ablation par radiofréquence percutanée (RFA) est la technologie qui a le plus de recul après la résection chirurgicale. Il s'agit d'une technique potentiellement curative avec peu de complications majeures et d'excellents résultats à long terme [9] [10]. Néanmoins elle a été peu étudiée dans le contexte d'un traitement pont pour patients en attente de greffe hépatique [11] [12]. Il faut savoir qu'étant donné la paucité des donneurs de greffons hépatiques, un patient peut rester de nombreux mois sur la liste d'attente (12 mois en moyenne au Québec), voire y mourir. Il peut aussi se faire expulser de cette liste en

raison d'une évolution tumorale péjorative qui ne sera plus dans les critères d'éligibilité pour la transplantation hépatique. Car des guides de pratique sont en place pour la transplantation hépatique depuis 1996 : il s'agit des critères de Milan [11].

Dans ce mémoire nous avons donc tenté de répondre la question de l'intérêt de la RFA dans les CHC chez les patients en attente de transplantation hépatique d'une double façon. D'abord en créant un modèle de Markov pour simuler une étude randomisée de patients en attente de transplantation hépatique pour CHC en les séparant en deux groupes : un groupe bénéficiant de traitement par RFA et un deuxième groupe ne bénéficiant d'aucun traitement. Ce modèle a été réalisé avec une estimation des probabilités en se basant sur une analyse extensive de la littérature scientifique sur le sujet (cf. tableau III).

La deuxième méthode que nous avons utilisée a été une analyse de notre base de données locale du CHUM pour les patients en attente de greffe de foie entre 2009 et 2016 (133 patients). Finalement nous avons comparé les résultats des deux méthodes et évalué les tendances et les concordances.

# **Chapitre 1 État des connaissances**

## **1.1 Hépatocarcinome/ Carcinome hépatocellulaire**

### **1.1.1 Population à risque**

#### **Introduction**

L'hépatocarcinome (CHC) émerge dans 85% des cas sur des foies porteurs d'une cirrhose sous-jacente et certains facteurs de risque sont présents. Il s'agit de facteurs de risque de la cirrhose hépatique mais qui peuvent à eux seuls favoriser l'apparition d'un CHC [13]. La distribution de ces risques est très variable en fonction du groupe ethnique et de la localisation géographique (fig.1) [5]. Il existe aussi des potentialisations de ces facteurs de risque quand ils sont associés entre eux.

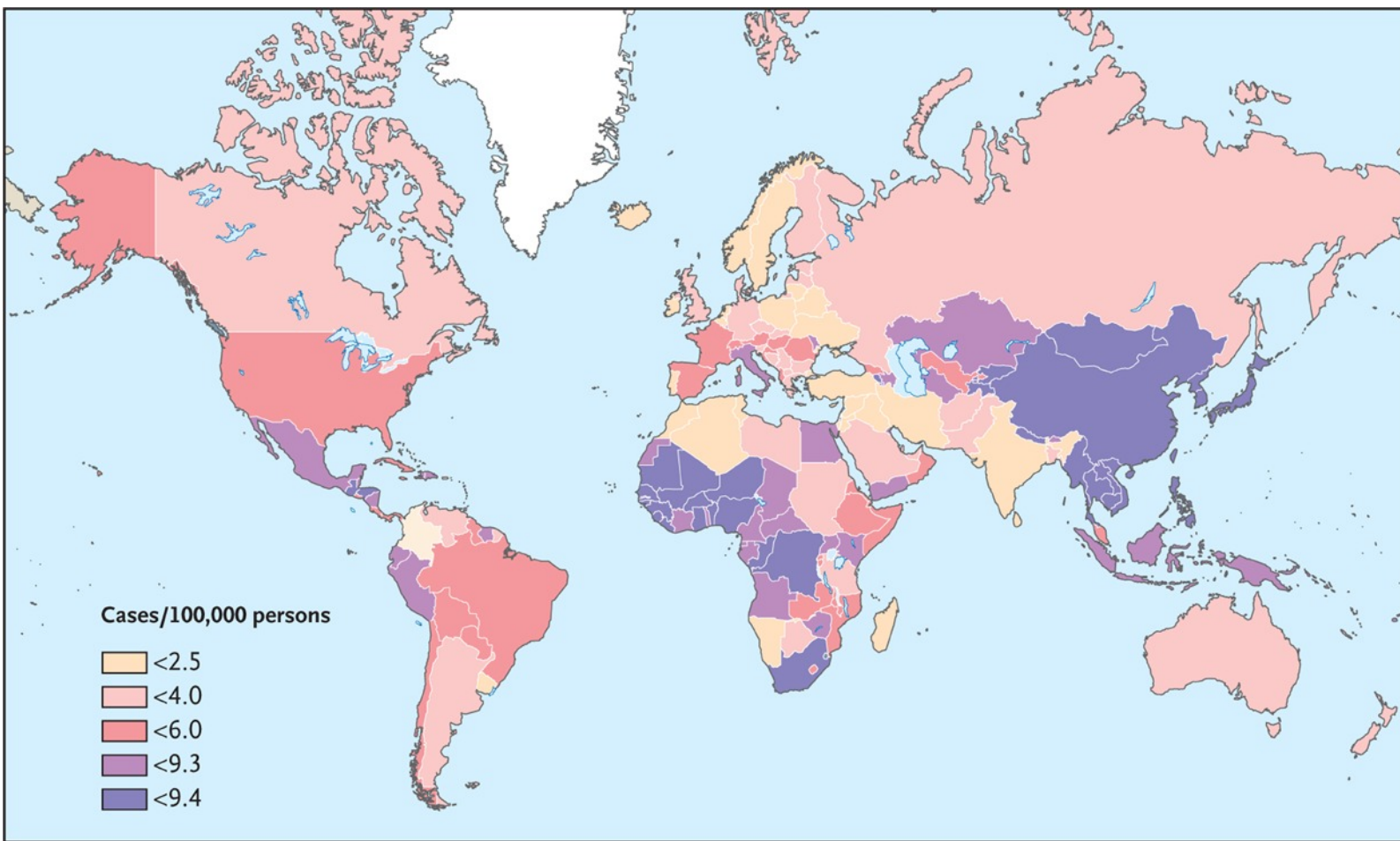


Figure 1. : Variations régionales des taux estimés de CHC selon l'âge. Reproduit avec permission de (El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2011. **365**(12): p. 1118-27), Copyright Massachusetts Medical Society.

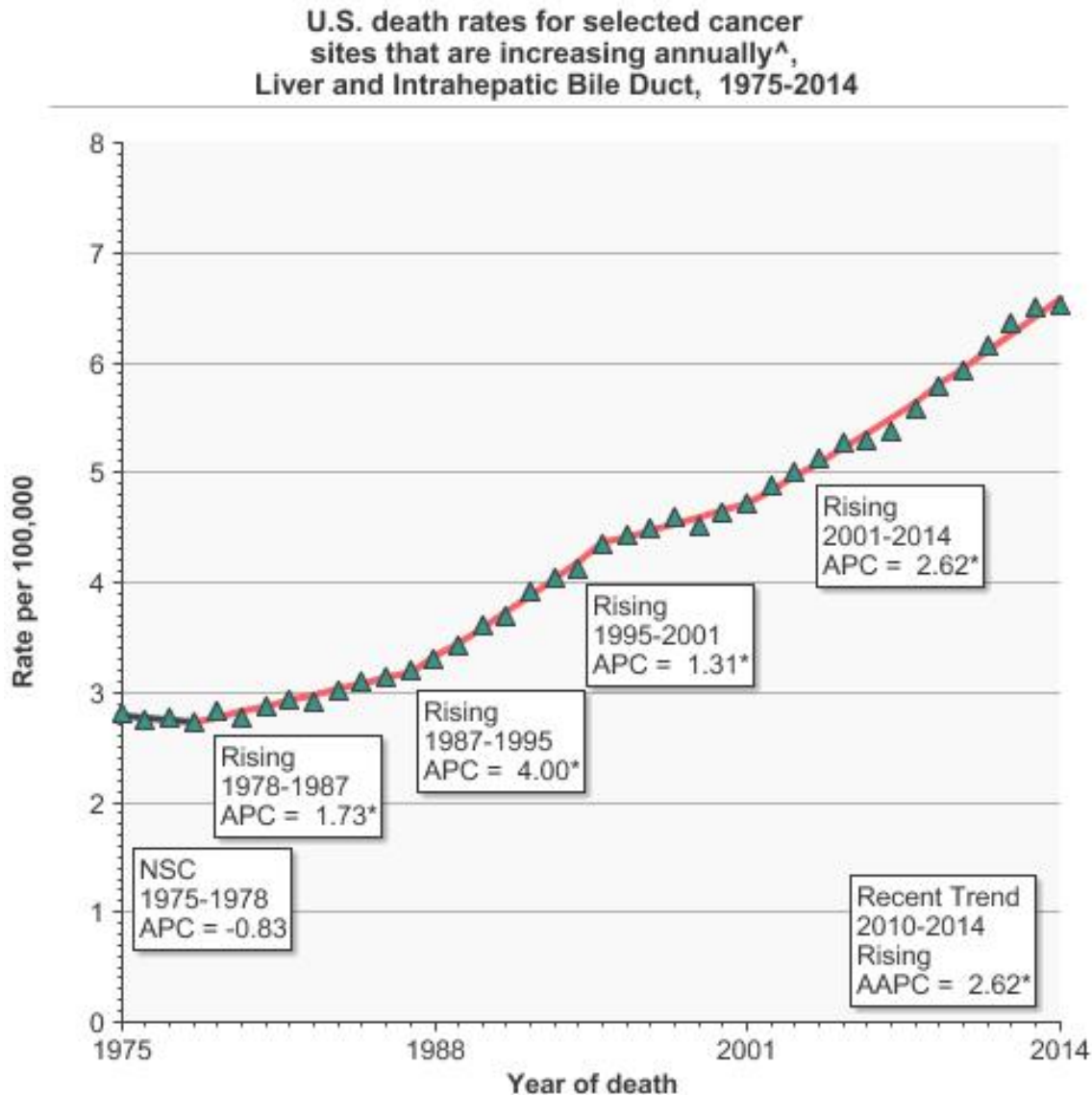
## **Épidémiologie de l'hépatocarcinome au niveau mondial, canadien et québécois**

Il existe un enjeu de santé publique étant donné la démographie de cette tumeur en Amérique du Nord: son incidence ainsi que sa létalité sont en croissance y compris quand comparée aux autres types de cancers, probablement en raison de la présence plus marquée des hépatites chroniques dues aux virus B et C et également en raison de l'apparition la croissance des autres étiologies notamment les syndromes métaboliques et des atteintes hépatiques de type NASH.

Dans le monde, le cancer du foie est au troisième rang des cancers les plus létaux (après les cancers bronchique et gastrique) avec environ 700 000 décès par an.

Selon la société canadienne du cancer et Statistique Canada, l'hépatocarcinome fait partie des cancers dont la progression est la plus rapide au niveau national, avec un taux d'incidence qui a triplé chez les hommes et doublé chez les femmes depuis quarante ans. Les données Canada montrent que le nombre de nouveaux cas est passés de 205 en 1992 à 425 en 2010 pour le Québec, et que ce nombre est passé de 685 à 1845 pour le Canada dans la même période, l'incidence progressant de 2,4 à 5,4. Sa progression annuelle est de 3,6% chez les hommes et 1,7% chez les femmes avec un pronostic qui reste grave et seulement 20% de survie à cinq ans [14] [15]. Les décès sont également en hausse partout en Amérique du Nord (fig.2).

La prévention de ce cancer est en place au Québec depuis de nombreuses années, chez certains patients à haut risque c'est à dire les patients porteurs chroniques de l'hépatite B et les patients présentant une cirrhose quelle qu'en soit la cause. Les patients porteurs d'hépatite C sont exclus du dépistage de CHC [16]. Par ailleurs une étude a montré récemment un rapport coût-bénéfice favorable du dépistage de l'atteinte NASH (qui est un facteur de risque de CHC) chez les patients diabétiques et/ou obèse [17]. Néanmoins ce groupe de patient ne bénéficie pas encore d'un dépistage systématique du CHC étant donné les coûts inhérents à ce type de dépistage.



No HP 2020 Target.

Source: National Center for Health Statistics data as analyzed by NCI.

Data are age-adjusted to the 2000 US standard population using age groups: <1, 1-4, 5-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84, 85+.

<sup>^</sup> Based on the Average annual percent change (AAPC) across the five most recent years. Weighted regression lines are calculated using the Joinpoint Regression Program, Version 4.3.1.0 April 2016, National Cancer Institute.

The AAPC is the Average Annual Percent Change and is based on the APCs calculated by Joinpoint.

\* The Annual Percent Change (APC)/Average Annual Percent Change (AAPC) is statistically significant.

NSC: Non-Significant Change.

Figure 2. Décès par cancer du foie aux USA: tendance 1975-2014. Reproduit avec permission du US National Center for Health Statistics data.

## **Hépatite virale B (HVB)**

Il s'agit de la plus importante infection chronique dans le monde. On considère que 2 milliards de personnes ont été infecté dans le monde et que 350 millions sont porteurs chroniques du virus. C'est une des priorités majeures de santé mondiale avec 786 000 morts par an et plus de la moitié de la mortalité par cancer du foie en relation avec le virus B [18].

L'hépatite B est transmise par contact avec du sang ou un liquide biologique d'une personne porteuse du virus et 3 modes de transmission prédominent. Dans les zones à forte endémie HBV est majoritairement transmit en périnatalité de la mère infecté au nouveau-né. Dans les zones à plus faible endémie, la transmission sexuelle est prédominante. Le troisième mode de transmission correspond à des injections intraveineuses à risque, des transfusions de sang contaminé ou par dialyse, ceci surtout dans les pays en voie de développement. Les autres sources possibles de transmission sont en lien avec les infections nosocomiales à travers l'utilisation de matériel médical, chirurgical ou dentaire contaminé. Il existe aussi mais de façon plus rare un risque à travers les dons d'organes de personnes porteuses et les contacts non -sexuels avec une personne infectée dans le cadre familial [19].

Le risque de développer une atteinte chronique est en relation avec l'âge de la contamination avec globalement 95% des nouveau-nés, 20-30% des jeunes enfants (entre 1 et 5 ans) et moins de 5% des adultes qui vont passer du stade aigu au stade chronique. La vaccination (notamment néonatale dans les zones de forte endémie) est efficace et a eu un effet important sur la prévalence de l'infection mais est étroitement dépendante de la couverture vaccinale qui peut aller de 90% en Amérique à 56% en Asie du Sud. On peut considérer grossièrement que 40% des hommes et 15% des femmes infectés dans la période néonatale mourront d'une cirrhose ou d'un CHC.

La majorité des CHC se développent sur des foies infectés par le virus B au stade de cirrhose mais environ 20% peuvent être présent avant le stade de cirrhose. Il a été montré que les patients porteurs du virus avec de hautes concentrations sériques d'HBeAg et d'HBV DNA (hauts niveaux de réplication) sont plus à risque de développer un CHC de même que les géotypes C (comparé au B) et les mutations du promoteur du noyau basal [20]. Le risque d'émergence d'un CHC est aussi augmenté chez les patients porteurs HBsAg s'il sont de sexe

masculin, âgé, infecté depuis longtemps, si une histoire familiale de CHC est présente ou s'il existe une intoxication tabagique ou alcoolique associées. Il existe aussi des co-facteurs favorisant comme une co-infection par le virus C ou le virus delta [4].

## **Hépatite virale C**

Initialement nommée hépatite non-A non-B en 1975 [21], il aura fallu 14 ans pour que Choo et al en 1989 arrivent à isoler ce nouveau virus cDNA clone d'un analogue de flavi-virus. Ce virus était responsable de la majorité des infections post transfusions. Des tests diagnostiques ont ensuite été réalisés peu sensibles ni spécifiques jusqu'à l'avènement des méthodes moléculaires d'analyse génotypique et du HCV RNA. Les méthodes actuelles permettent même de détecter les résistances aux médicaments antiviraux. Malgré l'arrivée récentes de nouvelles molécules antivirales présentant une grande efficacité, et permettant souvent l'éradication du virus, de nouvelles contaminations sont présentes chaque jour particulièrement dans les régions pauvres du globe où l'accès à ces molécules extrêmement dispendieuses sont difficiles voire impossible. Dans ces régions l'accès au diagnostic même est ardu ce qui rend de facto son traitement non possible [22]. Le prix de ses nouvelles molécules reste d'ailleurs un frein aussi au Québec où un traitement peut coûter plus de 50.000\$.

Contrairement à l'hépatite B, aucun vaccin efficace à long terme n'est disponible à ce jour en raison de la variabilité du virus et de ses capacités d'adaptation [23]. Le virus C persiste souvent dans l'organisme avec peu de symptômes importants jusqu'à l'émergence des complications à type de fibrose hépatique, cirrhose et CHC. On considère que 80% des personnes infectées par le virus vont développer une hépatite chronique, 5 à 20% vont développer une cirrhose et 1 à 5% vont présenter des complications potentiellement mortelles ou un CHC dans les 20 ans suivants la contamination initiale [24]. Le risque de voir émerger un CHC reste d'ailleurs présent chez ces patients même après éradication du virus par le traitement et un suivi à long terme reste toujours de mise [25]. Des marqueurs du virus C sont présents chez 40% des patients aux USA. Il a été projeté que les cas de CHC en relation avec le virus C continueront d'augmenter en Amérique du Nord pendant encore plus de 2 décades. Comme dans le cas du virus B on retrouve des facteurs favorisant l'apparition d'un CHC. Il



s'agit d'une co-infection par le virus B ou le virus VIH, la consommation excessive d'alcool et probablement le diabète ou l'obésité bien que ce soit moins marqué [26].

### **Intoxication alcoolique chronique**

En cas d'intoxication alcoolique chronique majeure, 10 à 35% des patients vont présenter une stéato-hépatite alcoolique, 10 à 20% vont développer une cirrhose et sur ces 10-20%, 10% vont voir apparaître un CHC [27]. Il y a une relation entre la quantité d'alcool journalière, le nombre d'années d'intoxication et le risque d'apparition du CHC. Le tabac peut dans cette situation avoir un effet synergique aussi sur le développement tumoral. L'alcool agit de façon complexe au niveau hépatique: il existe une production d'acétaldéhyde, une induction du CYP2E1, une accumulation de fer, une déplétion en glutathion et en SAM, associés à une hypo méthylation de l'ADN, un dérèglement du métabolisme rétinol, une induction de l'inflammation et de la fibrose et une altération de l'activité des cellules NK. Chacune de ces actions va par son mécanisme propre induire des transformations au niveau des hépatocytes qui vont favoriser l'apparition de dysplasie puis de carcinome hépatocellulaire [28].

### **Atteinte hépatique grasseuse non alcoolique (NAFLD), Stéato-hépatite non alcoolique (NASH) et diabète de type 2**

La stéato-hépatite non alcoolique est la manifestation hépatique agressive du syndrome métabolique, qui comprend l'obésité, la résistance à l'insuline et la dyslipidémie. Le pourcentage de patient atteints de NASH et qui développent un CHC est faible, mais la population à risque est élevée avec au jour d'aujourd'hui plus de la moitié de la population adulte en surpoids ou obèse dans les pays développés. En plus du risque pathologies cardiovasculaires et de diabète de type 2, l'obésité morbide semble être un facteur de risque significatif de l'apparition de certains cancers dont l'hépatocarcinome. Un indice de masse corporelle au-dessus de 30 kg/m<sup>2</sup> est associé à un risque augmenté de CHC particulièrement chez les patients de genre masculin et un risque de mortalité par CHC cinq fois supérieur aux personnes ayant un indice de masse corporelle normal [26]. Histologiquement l'atteinte hépatique non alcoolique grasseuse initiale (NAFLD) correspond à une simple stéatose sans aucune activité nécrotico-inflammatoire. La stéatose macro-vésiculaire est majoritaire. Puis dans 12 à 40% des cas va se former une stéato-hépatite non alcoolique (NASH), qui correspond

à l'apparition d'une atteinte inflammatoire et nécrotique et une dégénérescence avec ballonnisation visible sur de nombreux hépatocytes. Certaines de ces cellules présentent quelques corps de Mallory-Denk. Puis dans 15 à 33% des cas, il y a apparition au niveau macroscopique de nodules de régénération qui sont entourés de bandes de fibrose. Enfin dans 15 à 27% des cas un hépatocarcinome va apparaître au sein de ce remaniement hétérogène diffus du foie. Cette progression vers le CHC se fait probablement de deux manières: la première par le biais de la stéatose hépatique et la deuxième par l'intermédiaire d'un stress oxydatif, de facteurs pro-inflammation et des adipocytokines [29]. Il existe donc un risque tumoral indépendant de la cirrhose (fig. 3) [30].

Le diabète de type 2 est aussi un facteur de risque indépendant de développer une hépatopathie chronique et un CHC (augmentation du risque de 2 à 4 fois), probablement en relation avec l'hyper insulïnémie et les taux élevés d'IGF-1 (hyper insulin-like growth factor). Le diabète peut agir aussi en tant que cofacteur en association avec d'autres facteurs de risque tels que les hépatites B et C, et la prise chronique excessive d'alcool [31]. Le diabète est également apparu comme favorisant la survenue de récurrence de CHC chez les patients antérieurement traités de façon curative [32].

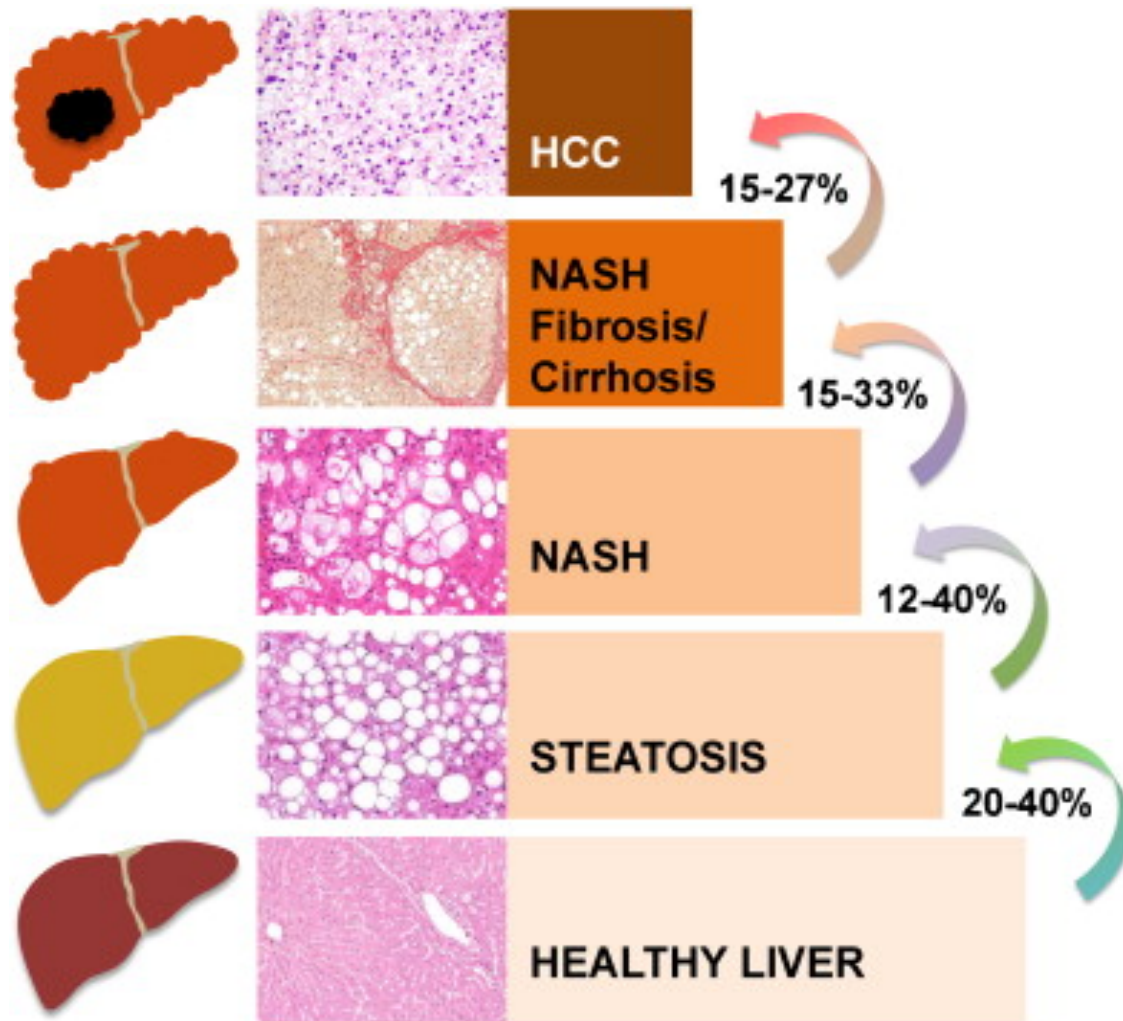


Figure 3. Histoire naturelle de la NAFLD. Reproduit avec permission de (Yu, J., et al., *Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma*. *Semin Cancer Biol*, 2013. **23**(6 Pt B): p. 483-91). RightsLink, Copyright Elsevier.

## **Surcharge en fer**

L'hémochromatose héréditaire (qui cause une faible sécrétion d'hépcidine) a été la première condition à montrer un lien entre la surcharge en fer et le carcinome hépatocellulaire avec une apparition tumorale dans 8 à 10% des cas, mais une cirrhose est toujours présente au moment du diagnostic de CHC. Néanmoins certaines études ont montré le lien entre surcharge en fer acquise (nourriture ou eau) et CHC parfois avant l'apparition d'une cirrhose. Le mécanisme sous-jacent est probablement en relation avec la capacité oxydative du fer qui va in fine endommager l'ADN, les lipides et les protéines des hépatocytes engendrant une nécrose et une apoptose de ces cellules et un épuisement des défenses anti-oxydatives locales [33]. Par ailleurs, il existe un lien étroit entre la surcharge en fer et l'insulino-résistance de type 2 qui est aussi une promotrice de l'hépatocarcinogénèse [34].

## **Hépatite auto-immune**

Initialement décrite en 1950 [35], le terme d'hépatite auto-immune a été employé pour la première fois en 1965[36]. Il s'agit d'une atteinte hépatique inflammatoire chronique rare, affectant principalement les femmes, avec une baisse de la tolérance du système immunitaire envers le tissu hépatique. Il existe en deux types basés sur le type d'anticorps circulants: le type 1 dans lequel apparaissent des anticorps antinucléaires et/ou des anticorps contre les fibres musculaires lisses, et le type 2 que l'on voit principalement chez l'enfant où les anticorps sont dirigés contre les microsomes hépatiques et rénaux (anti-LKM1) ou contre le cytosol hépatique [37]. L'étiologie de cette pathologie reste inconnue mais probablement multifactorielle, génétique et environnementale. Le CHC va apparaître chez 1 à 9% des patients ce qui est moindre que chez les patients atteints d'hépatite virale chronique, avec un risque d'apparition augmenté dans les rares cas d'hépatites auto-immunes chez des patients masculins [38]. Il n'est pas clair si la cirrhose est le seul élément pathogénique dans l'apparition du CHC ici, et le traitement immunosuppresseur a aussi été incriminé dans le risque d'apparition tumoral [39].

## **Exposition aux aflatoxines**

Les aflatoxines sont des métabolites secondaires des champignons *Aspergillus Flavus*, *Aspergillus Parasiticus* et *Aspergillus Nomius*. Elles peuvent contaminer la nourriture notamment en cas de températures élevées et de hauts taux d'humidité ambiants, surtout dans les fermes où le stockage de la nourriture est sous-optimal. La contamination peut commencer in-utero (passage trans-placentaire), lors de la période néonatale (passage dans le lait maternel), puis continuer tout le reste de la vie. Les aflatoxines principales sont AFB1, AFB2, AFG1 et AFG2. L'aflatoxine de type B1 est la plus couramment retrouvée dans la nourriture contaminée et a le plus haut potentiel hépato-cancérigène [40]. Le métabolisme de ces aflatoxines est le foie par l'intermédiaire du cytochrome P450. Il peut ensuite y avoir une formation de dérivés avec l'ADN, l'ARN et les protéines de l'hépatocyte, causant des mutations augmentant le risque de transformation maligne. On note aussi une réaction avec le gène p53 (inhibiteur tumoral) qui peut être altéré. L'aflatoxine B1 est un puissant carcinogène et les études animales ont montrées une apparition tumorale quasi-systématique après l'exposition. Il existe en fait un risque synergique avec les personnes déjà infectées par le virus B et on estime que sa présence est un facteur important de développement du CHC dans les zones à fortes endémies telles que l'Afrique sub-Saharienne et l'Asie du Sud-Est [41].

## **Déficit en alpha1-antitrypsine**

Le déficit en alpha1-antitrypsine (A1AT) est une pathologie génétique autosomale codominante affectant 1 individu sur 4000, et on estime à 2 millions le nombre de personnes porteur d'au moins un gène anormal. L'allèle M le plus commun du gène A1AT produit l'alpha-1-antitrypsine. Dans le cas de la maladie, la mutation Z altère la structure moléculaire du gène et promeut une polymérisation intra-hépatocytaire qui enferme l'A1AT dans le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte et donc baissant son niveau sérique [42]. Classiquement, un risque de CHC indépendant de la cirrhose était noté dans le déficit en A1AT, mais certaines études récentes viennent remettre en cause ce risque [43].

## Autres

Les autres facteurs de risque moins fréquents du CHC sont la maladie de Wilson, les anomalies de stockage du glycogène, certaines porphyries, la tyrosinémie de type 1 et l'hypothyroïdisme [13].

La maladie de Wilson classiquement également décrite comme un facteur de risque de CHC est remise en question par certaines études quant à son implication dans la survenue d'un CHC même en cas de cirrhose sous-jacente [44] [45].

Les anomalies génétiques de stockage du glycogène hépatique, notamment les types 1a et les types III sont des pathologies très rares qui engendrent des adénomes hépatiques pouvant secondairement dégénérer en CHC mais peu de données sur le sujet sont présentes dans la littérature [46] [47].

Les porphyries sont également des pathologies héréditaires rares pouvant interférer avec le métabolisme du fer et augmentent le risque de CHC [48].

La tyrosinémie est une pathologie héréditaire infantile hors de notre contexte ici qui présente un risque de cirrhose et d'hépatocarcinome [49].

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle majeur dans la mobilisation, la dégradation et l'oxydation des lipides. Une association est connue entre hypothyroïdie et NASH. Quelques études récentes ont par ailleurs mis en évidence un lien entre hypothyroïdisme et hépatocarcinome, notamment chez les femmes, indépendamment des autres facteurs de risque du CHC. Aucun lien n'a été trouvé en revanche avec l'hyperthyroïdie [50].

Il était classiquement décrit que dans de rares cas le carcinome hépatocellulaire pouvait survenir sur foie sain. Néanmoins une étude histo-pathologique de ces cas a montré qu'il existait toujours des anomalies du parenchyme hépatique sous-jacent, en particulier une surcharge en fer et des foyers de dysplasies cellulaires à grandes cellules[51].

Inversement quelques études suggèrent une modeste baisse du risque de carcinome hépatocellulaire avec la consommation de café [52].

### **1.1.2 Physiopathologie de la cirrhose**

La cirrhose est définie comme l'apparition histo-pathologique de nodules de régénération entourés de bandes de fibrose, en réponse à un stress hépatique chronique détruisant les hépatocytes, et qui va mener à une hypertension portale et une insuffisance hépatique. Elle correspond au stade avancé de la fibrose hépatique. La fibrose correspond à l'encapsulation ou le remplacement du tissu hépatique lésé par une cicatrice de collagène. Il s'agit de la réponse cicatricielle standard, mais qui correspond à un prolongement anormal de la fibrogénèse. Cette fibrose évolue à une vitesse variable qui dépend de l'étiologie de la cirrhose, ainsi que de facteurs propres au patient et de facteurs environnementaux [53].

Au stade de cirrhose on voit apparaître une déformation des vaisseaux hépatiques par les bandes ce qui conduit à une augmentation de la résistance du flux vasculaire vers les sinusoides et la dérivation du sang vers le réseau veineux systémique extra-hépatique. C'est l'apparition de l'hypertension portale, et il en résulte une vasodilatation splanchnique, une vasoconstriction avec hypo perfusion des reins, une rétention d'eau et de sodium, ainsi qu'une augmentation du débit cardiaque. Ce détournement du flux compromet également les échanges entre les sinusoides hépatiques et les hépatocytes: ces sinusoides sont entourées d'un endothélium fenestré qui repose sur une couche de tissu conjonctif contenant des cellules stellaires et des cellules mononuclées (cellules de Kupffer): c'est l'espace de Disse. Cet espace correspond à la zone intermédiaire d'échanges entre les sinusoides et les hépatocytes. Lors de la cirrhose, cet espace est remplacé par la fibrose et les fenestrations disparaissent (capillarisation sinusoidale) ce qui altère les échanges et donc mène à long terme à une insuffisance de la fonction hépatique [54].

Les facteurs favorisant la cirrhose sont surtout l'absorption chronique excessive d'alcool et l'hépatite C en Occident et l'hépatite B en Asie et en Afrique sub-saharienne. L'atteinte hépatique grasseuse non alcoolique (NAFLD) se transforme rarement en cirrhose mais voit son importance grandir avec l'augmentation de l'obésité dans les pays occidentaux. L'étiologie de la cirrhose est importante à déterminer car outre son implication dans la thérapeutique, elle permet des mesures préventives notamment envers les membres de la famille en cas de cirrhose alcoolique ou virale mais également des tests génétiques familiaux en cas d'hémochromatose héréditaire ou de maladie de Wilson.

L'action de ces agents insultants passe généralement par l'activation des cellules stellaires ce qui est le mécanisme principal de la formation de la fibrose [55]. Il existe 3 phases dans cette fibrogénèse: la phase pré-inflammatoire de mort cellulaire des hépatocytes, puis la phase inflammatoire où les cellules stellaires stimulées vont se différencier en myofibroblastes et enfin la phase post-inflammatoire où ces myofibroblastes sécrètent des cytokines et des composants de la matrice extra-cellulaire qui vont créer une boucle de rétroaction positive entretenant le processus fibrosant. Les cellules stellaires peuvent par ailleurs également être activées directement par un stress oxydatif comme on peut le voir dans l'atteinte alcoolique et la surcharge en fer [56]. La cirrhose a longtemps été considérée comme irréversible, mais des études récentes suggèrent qu'une régression est possible [57].

### **1.1.3 Carcinogénèse et physiopathologie de l'hépatocarcinome**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hépatocarcinogénèse est étroitement liée à l'atteinte hépatique chronique. Une des hypothèses primitivement avancées était que la transformation tumorale apparaît au fur et à mesure des atteintes génomiques lors des divisions cellulaires successives. En faveur de cette hypothèse certaines études animales montrant une accélération d'une l'hépatocarcinogénèse induite chimiquement après hépatectomie partielle (procédure qui augmente la fréquence de division cellulaire hépatocytaire) [58]. Néanmoins, la fréquence des erreurs de réplication dans le CHC humain est basse ce qui rend improbable cette cause comme prépondérante. La condition commune au CHC est presque tout le temps la cirrhose sous-jacente avec un risque d'apparition tumoral bas durant la phase d'hépatite chronique mais devenant exponentiel au stade de cirrhose. Il convient donc d'analyser le lien entre la cirrhose et le CHC.

La prolifération cellulaire hépatique est augmentée durant le stade d'hépatite chronique, puis régresse au stade de cirrhose rendant compte d'un épuisement des capacités régénératives du foie à ce stade. Trois mécanismes sont avancés pour expliquer l'accélération de la carcinogénèse à partir du stade de cirrhose [5]:



### **Raccourcissement des télomères: limitation de la réserve régénérative et induction d'une instabilité chromosomique.**

Le raccourcissement télomérique, présent au niveau hépatocytaire (comme dans les autres cellules du corps humain), limite à un nombre fini la capacité de division cellulaire, et rend probablement compte ici de la perte de la capacité régénérative du foie au stade de cirrhose [59]. Dès que les télomères sont en dessous de la longueur seuil, il se produit des altérations de l'ADN sous-jacent, un arrêt du cycle cellulaire, une senescence et finalement une apoptose [60]. La perte de fonction télomérique active les mécanismes de réparation de l'ADN, engendrant des fusions chromosomiques et donc des translocations au niveau des cellules filles [61]. Ces translocations induisent de l'instabilité chromosomique qui favorise la survenue du CHC. Pour appuyer cette hypothèse, il a été retrouvé des télomères particulièrement courts dans les cellules hépatocarcinomateuses [62].

### **Affaiblissement de la production hépatocytaire: induction de la carcinogénèse par perte de la compétition répliative.**

La régression de la prolifération hépatocytaire elle-même pourrait induire une carcinogénèse. Certaines expériences animales ont montré une accélération de la croissance tumorale hépatique lors d'une inhibition chimique de la prolifération hépatocytaire [63]. Une hypothèse serait que les hépatocytes altérés se développent plus rapidement que les hépatocytes standards et donc accélèrent l'évolution vers la dégénérescence tumorale. Il a également été montré que chez les patients âgés il existe une accélération de l'évolution entre hépatite chronique et cirrhose ce qui là aussi pourrait expliquer l'hépatocarcinogénèse plus marquée chez ces patients [64].

### **Altération des conditions environnementales avec promotion de la prolifération des cellules tumorales.**

Des altérations du macro-environnement (systémique) et du micro-environnement (hépatique) pourrait également représenter un facteur de risque de transformation tumorale.

Bien que les mécanismes moléculaires de contrôle de la masse hépatique ne soient pas connus, la régénération du volume hépatique notamment après hépatectomie partielle se fait

probablement via une boucle de rétroaction où les métabolites hépatiques activent des facteurs de croissance. Il serait donc possible que ces mécanismes soient activés dans le contexte de perte de la masse hépatocytaire et créés un macro-environnement favorable à la croissance des cellules hépatiques tumorales (fig.4) [5].

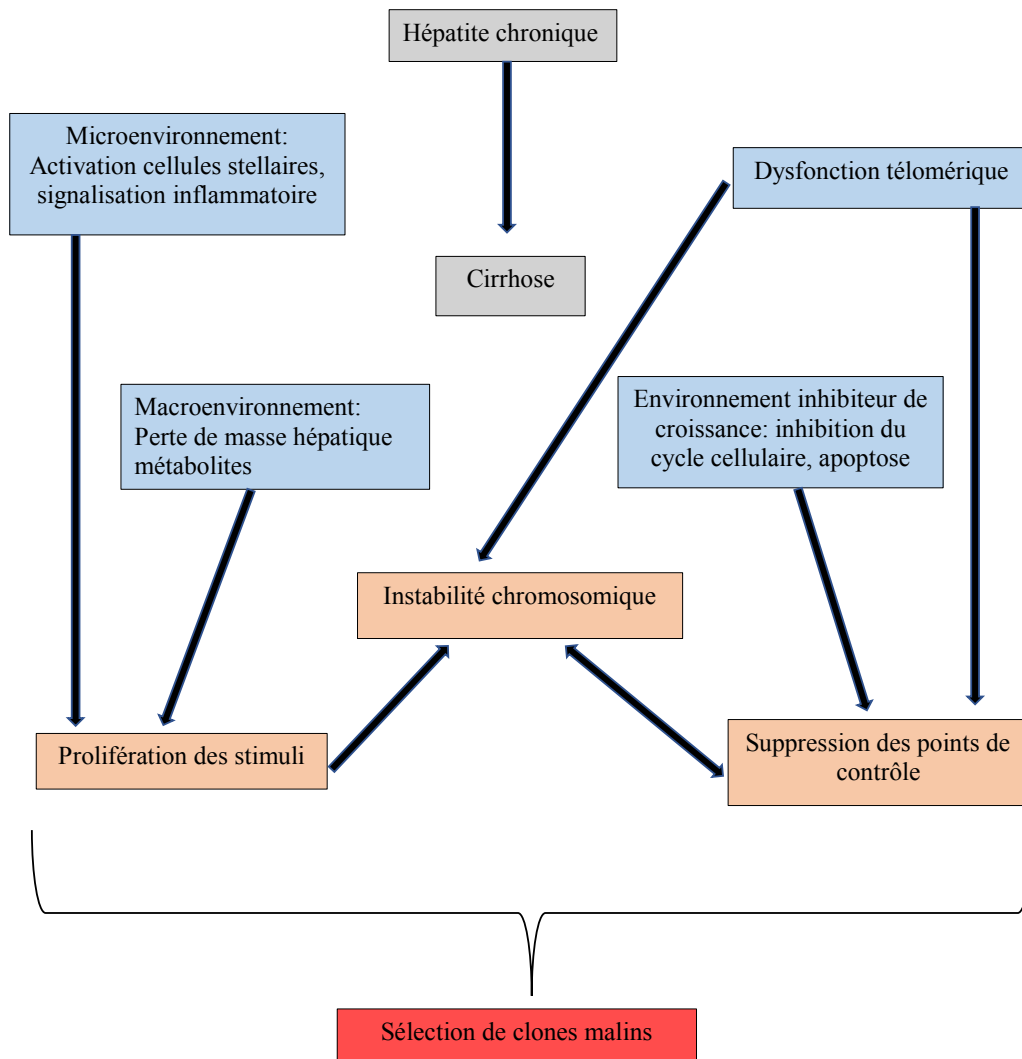
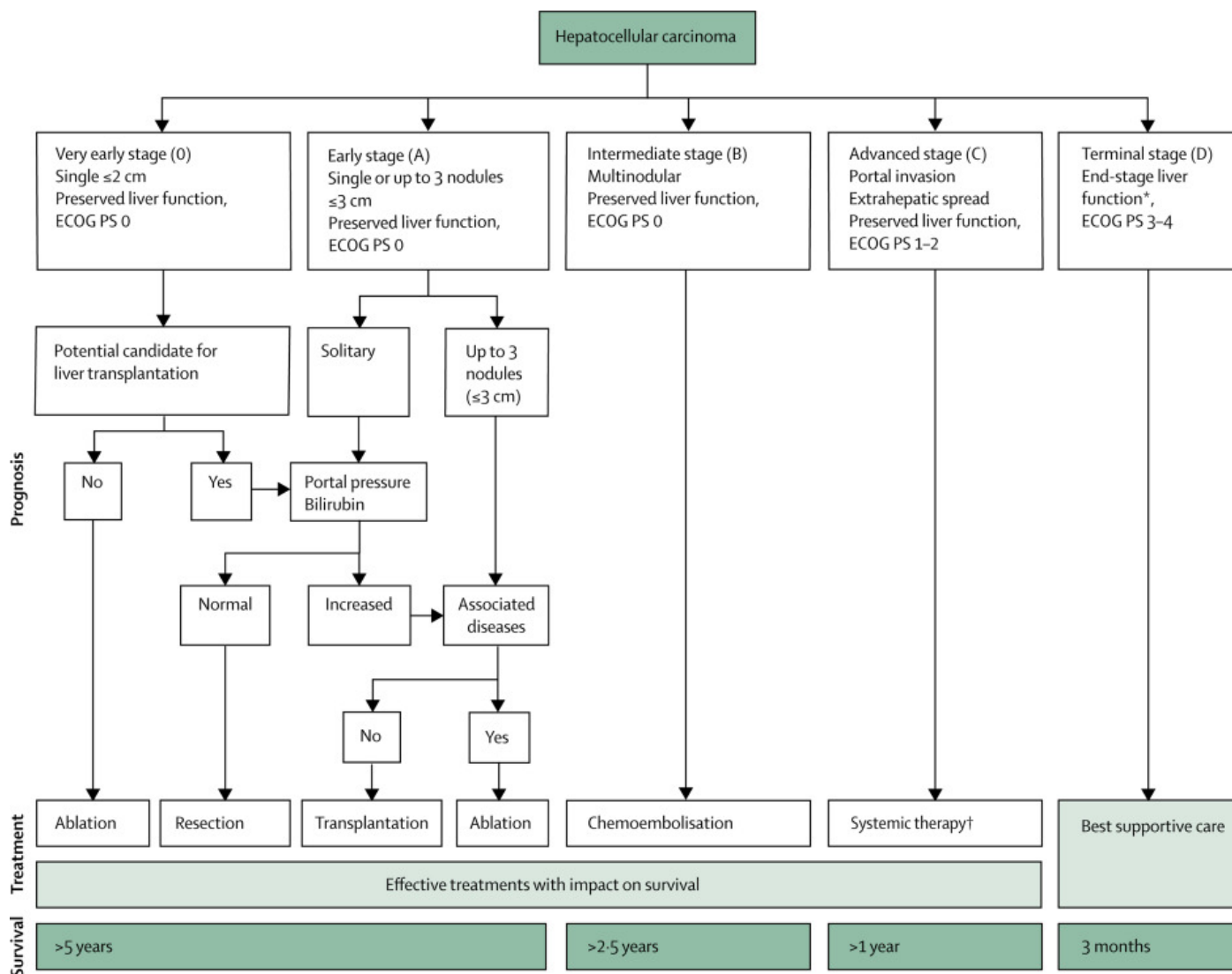


Figure 4. Mécanismes moléculaires de l'hépatocarcinogénèse au stade de cirrhose. Reproduit avec permission (El-Serag, H.B. and al, *Hepatocellular carcinoma: Gastroenterology*, 2007. **132**(7): p. 2557-76). RightsLink, Copyright Elsevier.

## 1.2 Traitements disponibles

Plusieurs traitements de l'hépatocarcinome sont présents. Certains sont curatifs comme la résection hépatique, l'ablation locale percutanée par radiofréquence ou par micro-ondes. D'autres sont palliatifs comme l'alcoolisation tumorale percutanée, la radiothérapie externe focalisée, la chimio-embolisation intra-artérielle et la radio-embolisation. La transplantation reste le traitement ultime chez des patients sélectionnés, permettant à la fois l'éradication du CHC et le remplacement de l'hépatopathie sous-jacente.

Peu d'essais contrôlés et randomisés comparant les différentes modalités de traitement sont disponibles et la stratification des groupes de patients pour le choix d'une thérapeutique la plus appropriée repose uniquement sur des études observationnelles et des opinions d'experts. De nombreux systèmes de stadification du CHC sont disponibles certains plus utilisés et validés que d'autres comme celui du BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (tableau I) en Europe ou celui de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) en Amérique du Nord [65] [66]. Chaque thérapeutique a ses forces et ses limitations mais il est important de proposer un traitement curatif au plus grand nombre de patients possible et ne pas utiliser trop précocement un traitement palliatif pour les CHC de petite taille (tableau I) [67].



**Tableau I** : Critères de Barcelone pour le traitement du CHC (BCLC criteria). Reproduit avec permission de (Forner, A., M. Reig, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2018. **391**(10127): p. 1301-1314). RightsLink, Copyright Elsevier.

### **1.2.1 Résection hépatique**

La résection chirurgicale de la tumeur a été le premier traitement curatif du CHC et reste un traitement de choix pour les patients avant le stade de cirrhose et pour les tumeurs de petite taille (<2 cm) sans invasion vasculaire ni métastases à distance.

Quand une cirrhose sous-jacente est présente, deux problèmes se posent: d'abord l'insuffisance hépatique qui sera accentué par la perte d'une partie du parenchyme hépatique lors de la chirurgie, et aussi l'hypertension portale qui rendra le geste opératoire plus difficile avec un risque hémorragique important. Dans ces cas, la chirurgie produira de bons résultats si la tumeur reste petite (< 3cm), L'hypertension portale absente (gradient de pression veineuse hépatique > 10 mm HG), et un taux de bilirubine totale sérique bas témoin d'une fonction hépatique probablement préservée ( $\leq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ). Il faut néanmoins garder à l'idée que le risque de récurrence à 5 ans est de 70% en raison de la persistance du facteur de risque qu'est la cirrhose sous-jacente, et donc moins de 5% des CHC sont traités chirurgicalement en Amérique du Nord [4]. Étant donné le risque élevé de traitements multiples chez ces patients les thérapies percutanées minimalement invasives sont donc utilisées maintenant de façon prépondérante afin de préserver la réserve fonctionnelle hépatique.

### **1.2.2 Traitement percutané par radiofréquence**

Le traitement percutané des tumeurs par radiofréquence est une technologie datant du début des années 90, visant un traitement curatif de la lésion. Le principe est de faire passer un courant sinusoïdal (420-500Hz) à travers l'extrémité distale d'une aiguille blindée qui est introduite dans la lésion à traiter. Le courant radiofréquence va concentrer l'énergie au bout de cette aiguille, ce qui va induire des mouvements ioniques qui vont par effet Joule augmenter l'agitation ionique, et donc la température localement [68] . À partir de 50°C se produit une nécrose coagulative et la mort cellulaire est atteinte quand la température dépasse 60°C [69]. La température se propage donc autour de l'aiguille du centre de la tumeur vers la périphérie. Pour augmenter le volume de destruction tumoral il faut maintenir la température au-dessus de 60°C, mais en dessous du point d'ébullition du tissu sinon l'impédance locale de ce tissu

augmente, ce qui baisse la conductivité électrique et empêche la propagation du courant en périphérie et donc l'extension de la destruction. Les volumes tumoraux ne peuvent théoriquement dépasser les 5 cm de diamètre pour une seule aiguille [70]. Utilisé d'abord au niveau du foie, elle est maintenant largement employée dans d'autres localisations comme les reins, le poumon, les os, les surrénales, la thyroïde, etc. [71] (fig.5).

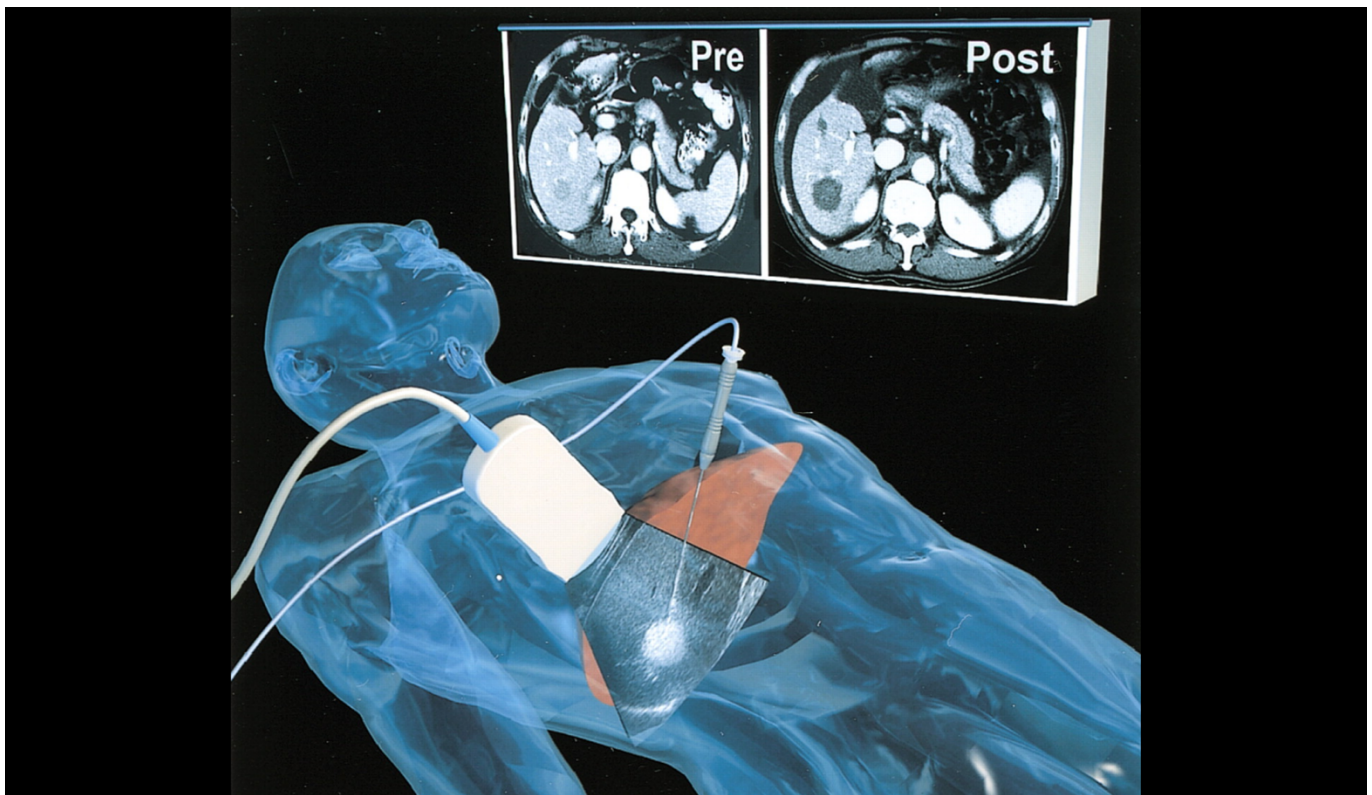


Figure 5. Principe de l'ablation percutanée par radiofréquence des hépatocarcinomes sous contrôle échographique et scannographique. Reproduit avec permission de (Dodd, G.D., 3rd, et al., Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. Radiographics, 2000. 20(1): p. 9-27). Copyright RSNA.

Ce type d'ablation est devenu le traitement de choix des petits hépatocarcinomes. Plusieurs études randomisées ont montré sa supériorité par rapport à l'alcoolisation tumorale percutanée pour les tumeurs jusqu'à 3 cm avec un plus faible taux de récurrence locale et une meilleure survie globale à 3 ans [9]. Par analogie avec la littérature sur les marges de résection chirurgicale, la destruction tumorale doit être au moins de 5 mm autour de la tumeur et plutôt se rapprocher de 10mm. On comprend que ce sont donc sur les lésions de 3 cm et moins que les chances de succès sont les meilleures ce que vient corroborer la littérature avec une efficacité initiale de plus de 90% pour les lésions jusqu'à 3 cm [72]. Pour les lésions entre 3 et 5 cm, les résultats étaient primitivement plus mitigés avec une efficacité initiale entre 60 et 90% [73]. L'apparition de nouveau matériel et de nouvelles techniques ont permis maintenant une efficacité initiale (défini par l'absence de rehaussement tumoral sur le scanner ou l'IRM post-procédure) de plus de 95% pour les CHC en dessous de 5 cm [9] [74-79]. Cette définition de l'efficacité initiale n'est pas parfaite quant à sa corrélation avec une destruction tumorale totale, mais elle est associée à une augmentation de la survie globale [80] [81]. Comme certaines séries le montre quand on corrèle à la réponse histo-pathologique réelle (nécrose) les résultats sont moins bon, entre 63 et 83% [11, 82]. L'émergence plus récente des procédures multi-aiguilles sans contact tumoral ("No Touch") augmente les chances de nécrose notamment pour les lésions plus volumineuses [83]. Plusieurs séries rétrospectives ont également montré qu'un traitement combiné (RFA + TACE) pour cette catégorie de CHC augmente les chances de succès [84, 85]. Ces efficacités histo-pathologiques incomplètes expliquent probablement les récurrences tumorales locales, qui peuvent néanmoins être traitées par la même procédure de radiofréquence. Néanmoins la survie globale pour les CHC de moins de 5 cm traités par RFA est située entre 60 et 84% à 3 ans et entre 40 et 68% à 5 ans (tableau II)[86-91] [92, 93].

Les complications majeures de la RFA sur les CHC de moins de 5 cm sur foie cirrhotique sont présentes dans 1 à 5% des cas avec une mortalité estimée en dessous de 0.3%[86, 87, 94, 95]. Ces taux sont nettement inférieurs à ceux retrouvés lors du traitement de ce types de lésions par résection chirurgicale [96]. Les patients traités par RFA ont également une meilleure qualité de vie post-procédure pour un coût moins élevé [97] [98].



Article	Nbre de patients/ type de CHC	Réponse complète	Récidive locale	Récidive à distance	Survie globale	Mortalité/ Morbinité
Rossi S <i>Hepatology</i> 2011	706 patients 1–2 HCC <35 mm	98.5%	12.1% à 3 ans 13.2% à 5 ans	58.7% à 3 ans 68.5% à 5 ans	67% à 3 ans 40.1% à 5 ans	CM 1%, Mort 0%
Shiina S, <i>Am J Gastro</i> 2012	1,170 patients whatever size and numbers	99.4%	3.2% à 3 ans et 5 ans	63.3% à 3 ans 74.8% à 5 ans	80% à 3 ans , 60% à 5 ans	CM 1.5%, Mort 0.03%
Kim YS <i>Hepatology</i> 2013	1,305 patients CHC<5cm	98.5%	21.4% à 3 ans, 27% à 5 ans	59.5% à 3 ans 73.1% à 5 ans	77.9% à 3 ans 59.7% à 5 ans	CM 2%, Mort 0.01%
Lencioni R, <i>Radiology</i> 2005	206 patients, CHC<5cm	90%	10% à 3 ans et 5 ans	49% à 3 ans 81% à 5 ans	67% à 3 ans , 41% à 5 ans	CM 2%, Mort 0%
Lee DH <i>Radiology</i> 2013	162 patients, CHC<5cm	96.7%	14.5% à 3 ans et 5 ans	57.6% à 3 ans 68.6% à 5 ans	84.1% à 3 ans 67.9% à 5 ans	CM 3.1%, Mort 0%
Nkontchou G <i>Hepatology</i> 2009	235 patients, CHC<5cm	94.7%	11.5% à 5 ans	73% à 5 ans	60% à 3 ans , 40% à 5 ans 76% à 5 ans (patients éligibles chir.)	CM 0.9%, mort 0.4%
Francica G <i>Dig Liv Dis</i> 2013	365 patients 1 CHC <3 cm	n.d.	28.5% à 3 ans 32.1% à 5 ans	n.d.	80% à 3 ans 64% à 5 ans	CM 2.2%, mort 0%
Brunello F <i>Eur J gastro Hepatol</i> 2013	209 patients 1 CHC <3 cm	95.2%	23.5% à 3 ans 27.9% à 5 ans	54.2% à 3 ans 58.3% à 5 ans	62.5% à 3 ans , 44.3% à 5 ans	CM 3.4%, 0%

CM: complications majeures  
n.d.: non disponible

**Tableau II :** Résultats à long terme de l'ablation par RFA percutanée pour les CHC sur cirrhose.

La comparaison de ces deux traitements (RFA vs résection chirurgicale) a été d'ailleurs le sujet de nombreuses controverses, notamment pour les CHC inférieurs à 3 cm. Trois études contrôlées et randomisées ont été réalisées, deux ne montrant aucune différence d'efficacité entre les deux techniques [96] [99] et la troisième montrant une discrète supériorité de la résection sur la RFA [100]. Ces études ont d'ailleurs été critiquées pour leur méthodologie, leur manque de puissance, le mélange de patients cirrhotiques et non cirrhotiques, un haut taux de patients perdus au suivi et un haut taux de tumeur de tailles supérieures à 3 cm [101]. Historiquement les traitements par RFA étaient réservés aux patients non éligibles pour la chirurgie, avec une maladie hépatique plus avancées et plus de comorbidités, ce qui rend la comparaison peu rationnelle, et il est improbable qu'une étude randomisée puisse voir le jour avec assez de puissance pour démontrer une différence entre les deux techniques. En conclusion pour les lésions de plus de 3 cm, si la chirurgie est possible elle sera le traitement de choix et ce sera surtout le cas des patients sans cirrhose ni hypertension portale sous-jacente. Pour les lésions de moins de 3 cm, la RFA est en général le traitement favorisé en raison de sa simplicité, de sa faible morbidité/mortalité et de son coût moindre. Elle sera aussi favorisée dès qu'une cirrhose sous-jacente significative sera présente pour les raisons qui ont été discutées plus haut.

### **1.2.3 Traitement percutané par micro-ondes (MWA)**

La thermo-ablation par microondes est une technique qui utilise un champ magnétique créé autour d'une aiguille qui va induire un réchauffement centrifuge rapide et une nécrose coagulative. Il s'agit également d'un traitement à visée curative. Ce type de système est comparable au traitement par radiofréquence mais d'apparition plus récente. La température induite est ici plus élevée et plus rapidement atteinte, ce qui devrait lui donner un avantage, au moins théorique, en termes de temps de procédure et de volume tumoral traitable par rapport à la RFA [102]. Néanmoins les premières séries rétrospectives ne montraient pas de supériorité franche de la MWA [103] [104]. Également le seul essai contrôlé randomisé comparant RFA et MWA n'a pas montré de supériorité de cette dernière technique et plutôt une tendance à la supériorité de la RFA avec moins de sessions requises pour permettre une destruction complète

de la tumeur [105]. Les nouvelles générations d'appareil microondes semblent être plus efficaces que ceux de première génération avec des taux de mortalité et morbidité comparables à ceux de la RFA [106] et possiblement une meilleure efficacité dans le traitement des lésions proches des gros vaisseaux [107]. Il est donc possible que la MWA soit une alternative intéressante à la RFA pour les CHC de petite taille (inférieure à 3 cm), en particulier multiples en raison de sa rapidité d'action. Il n'y a pas d'évidence néanmoins pour l'instant de sa supériorité pour le traitement des tumeurs entre 3 et 5 cm. On manque aussi d'études à long terme et donc de méta-analyses pour comparer adéquatement ces deux procédures.

#### **1.2.4 Traitement percutané par cryoablation**

L'ablation percutanée par cryoablation est un traitement curatif consistant à faire passer du gaz sous pression (Argon) dans une aiguille puis de décompresser brutalement ce gaz pour induire une importante baisse de température par effet Thomson-Joule. Il va y avoir d'abord une formation de glace extra-cellulaire autour de minus 10°C avec déshydratation, dénaturation des protéines, peroxydation des lipides et augmentation des radicaux libres. Autour de minus 15 °C va apparaître de la glace intra-cellulaire avec abrasion de la membrane cellulaire et atteinte mitochondriale. Enfin autour de minus 40°C tout processus métabolique cesse. Il existe aussi une atteinte vasculaire qui va induire une hypoxie et une perte des échanges, l'ensemble conduisant à une apoptose [108].

Plutôt employé initialement pour la destruction des tumeurs rénales et osseuses notamment pour son effet antalgique immédiat, certaines équipes l'ont employé pour le traitement des CHC [109]. Initialement utilisé lors des chirurgies ouvertes, les premières études de son utilisation en percutané ont montré un risque de choc cryogénique avec défaillance multi viscérale et une plus faible efficacité que la RFA [110] [111]. Quelques études plus récentes (plus homogènes et avec une utilisation de nouveaux dispositifs) montrent une meilleure efficacité de la cryoablation hépatique ainsi qu'un plus faible taux de complications majeures [112]. Un essai contrôlé randomisé multicentrique récent a même montré une discrète supériorité de la cryoablation sur la RFA concernant la récurrence locale [113].

### **1.2.5 Électroporation irréversible**

L'électroporation irréversible est une méthode percutanée également potentiellement curative mais non thermique. Il s'agit, par l'intermédiaire d'un courant électrique pulsé de haut voltage et basse énergie, d'exposer les cellules à un champ électrique induit entre deux aiguilles (ou plus), afin d'ouvrir les pores membranaires cellulaires. Cette ouverture peut-être tout d'abord temporaire (et réversible) et cette méthode a été utilisée initialement pour favoriser l'entrée cellulaire de substances thérapeutiques. Elle a ensuite été utilisée pour induire une ouverture définitive des pores membranaires et donc conduire à une apoptose par perte de l'homéostasie cellulaire: il s'agit de l'électroporation irréversible. L'intérêt de cette méthode est le respect de la matrice extracellulaire et donc le respect des vaisseaux, nerfs et canalicules biliaires. Il n'y a pas non plus de tissu cicatriciel créé post-procédure [114]. Cette méthode peut donc être utilisée pour le traitement des CHC proches des structures à risque comme l'arbre biliaire. Peu d'études sont disponibles avec une corrélation histopathologique qui montrent une nécrose tumorale avec préservation de l'architecture hépatique adjacente [115].

Cette technique est néanmoins peu disponible, difficile à mettre en œuvre et pourrait dans le futur proche être favorisée pour le traitement des lésions à localisation risquée [116] et chez les patients avec fonction hépatique très altérée, certains auteurs suggérant qu'il y aurait moins de défaillance hépatique qu'avec les traitements thermiques comme la RFA ou la MWA [117 {Sutter, 2017 #2765}].

### **1.2.6 Ablation chimique par alcoolisation tumorale percutanée**

Il s'agit d'une technique qui consiste à injecter par voie percutanée en intra-tumoral via une aiguille de l'alcool absolu. Elle avait montré son efficacité dans les petites lésions tumorales de moins de 2 cm souvent après plusieurs séances. Plusieurs essais contrôlés et randomisés ainsi qu'une méta-analyse ont ensuite montré la supériorité (notamment sur la survie globale) de la radiofréquence percutanée sur cette technique qui est maintenant peu ou plus utilisée [9, 118].

### **1.2.7 Chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) et radio-embolisation (TARE)**

Initiée en France en 1974[119] pour la première fois, cette procédure qui est considérée palliative, consiste à emboliser par voie artérielle le ou les pédicules nourriciers de la tumeur hépatique afin d'induire une ischémie puis une nécrose tumorale. La rationnelle derrière cette pratique étant que les CHC reçoivent leur apport vasculaire uniquement par voie artérielle, et que l'occlusion de ces pédicules nourriciers n'induit pas de nécrose du parenchyme hépatique adjacent étant donné que 60 à 70% du flux sanguin hépatique vient du système veineux portal.

Certaines équipes n'utilisent qu'une embolisation simple avec des particules de gélatine ou de mousse mais la majorité des centres couplent avec une injection de chimiothérapie [120], bien que son intérêt en plus de l'embolisation simple soit débattu [121]. La procédure conventionnelle utilise du Lipiodol qui est un produit de contraste et qui va être le vecteur de la chimiothérapie. Les CHC sont dépourvus des cellules réticulo-endothéliales qui permettent normalement la résorption du Lipiodol. Celui-ci va pénétrer les espaces extra-cellulaires et les cellules tumorales et occlure les shunts artério-portes pré-sinusoïdaux. L'agent chimiothérapique (habituellement la Doxorubicine) est mélangé au Lipiodol avant injection pour former une émulsion [122]. Il existe aussi des microbilles chargées avec cet agent de chimiothérapie qui peuvent être utilisées directement à la place de l'émulsion pour pouvoir cibler des artères plus distales, donc plus proche de la tumeur, et diminuer le relargage systémique de la chimiothérapie. Ces deux méthodes montrent des résultats équivalents [123].

Cette méthode est le traitement palliatif du CHC le plus largement implanté, particulièrement pour les CHC non opérables et les patients non candidats à une transplantation. Deux essais prospectifs randomisés ont montré un bénéfice de survie chez les patients porteurs de CHC non opérables [124] [125]. La procédure a été aussi employé dans un contexte de contrôle tumoral chez des patients sur la liste d'attente de transplantation hépatique [126] [127] [128] [129] [130].

La radio-embolisation, moins commune, consiste à emboliser les artères hépatiques nourricières de la tumeur par du matériel radioactif, le plus souvent de l'Yttrium<sup>90</sup>. Elle est utilisée surtout en cas d'invasion vasculaire portale tumorale en raison de ses difficultés techniques avec notamment la nécessité préalable d'emboliser toutes les branches artérielles à destination non hépatique et de calculer le shunt hépato-pulmonaire pour ne pas disséminer de matériel radioactif autre part que dans la lésion hépatique. Plusieurs études de cohortes sans randomisation, surtout rétrospectives, quelques-unes prospectives sont disponibles, avec une revue systématique récente montrant qu'il s'agit d'une option viable dans le traitement des CHC intermédiaires ou avancés [131].

### **1.2.8 Traitements percutanés combinés**

Pour réduire le risque de récurrence locale à long terme, certains auteurs utilisent des combinaisons de différents traitements. La plus utilisée est l'association de radiofréquence percutanée et de chimio-embolisation intra-artérielle. La catégorie est celle des CHC de plus de 3 cm, car l'on sait que l'efficacité locale de la RFA est plus faible que sur les tumeurs de moins de 3 cm. Il plait aussi à l'esprit de voir dans ce cas des traitements complémentaires, la RFA voyant son efficacité décroître du centre vers la périphérie tumorale, et la TACE ayant une atteinte probablement plus importante en périphérie. Plusieurs études rétrospectives ont montré une amélioration du contrôle tumoral local pour ces lésions entre 3 et 5 cm en comparaison avec la RFA seule [84] [85] [132, 133]. Par contre il n'a pas été montré d'avantage significatif pour les plus petites tumeurs, probablement en raison du haut taux de nécrose complète après RFA seule [134] [135].

### **1.2.9 Radiothérapie externe focalisée (SBRT)**

Initialement dans les années 60 la radiothérapie externe hépatique a commencé à être utilisée, mais l'apparition d'hépatites radiques a réduit ses indications à zéro pendant de nombreuses années. Il s'agit d'une technique initialement palliative, mais qui a bénéficié d'importantes améliorations techniques ces dernières années avec l'arrivée de la radiothérapie

externe stéréotaxique (Cyberknife). Le mécanisme d'action de la radiothérapie passe surtout par une rupture des doubles brins d'ADN cellulaires ce qui entraîne disparition des mitoses, apoptose, autophagie et senescence cellulaire [136]. Il existe aussi une action sur le stroma péri-tumoral, notamment les néo-vaisseaux tumoraux avec une réaction qui pourrait indirectement augmenter la toxicité cellulaire [137] [138].

Typiquement la radiothérapie externe visait la lésion mais aussi une quantité importante de parenchyme hépatique autour de la tumeur. Le but de la SBRT est double: d'abord fractionner les doses sur plusieurs sessions (deux à cinq en général) pour améliorer la tolérance hépatique, puis d'utiliser un guidage en trois dimensions en utilisant un repérage préalable par scanner ou IRM. Ceci permet de délivrer en même temps des doses faibles mais multiples, convergentes sur la tumeur avec un gradient de régression de dose très important sur les tissus environnants. D'abord utilisé pour des tumeurs intracrâniennes (Gamma Knife) les années 90 ont vus arriver l'utilisation de cette technique pour des localisations extra-crâniennes y compris hépatiques, avec un contrôle du mouvement tumoral lors de la respiration. Les premières études sur l'utilisation de la SBRT sur le CHC montrent un bon contrôle local au prix d'une toxicité acceptable à court et moyen terme (1à 3 ans). Il faut néanmoins garder à l'esprit que le mécanisme d'action de la radiothérapie est très différent de celui des ablations percutanées avec un effet lent et prolongé. Les complications peuvent survenir longtemps après le traitement initial et un suivi à long terme est nécessaire [139]. Il est aussi difficile d'appréhender l'efficacité immédiate ou à court terme du traitement étant donné les phénomènes inflammatoires survenant en post-procédure immédiat et persistant pendant de nombreux mois. Quelques études ont montré des résultats à court terme comparables aux résultats de la RFA [140]. Nous n'avons pas d'études significatives avec des résultats à long terme.

### **1.2.10 Thérapie moléculaire ciblée**

Il s'agit surtout actuellement de l'utilisation du Sorafenib®, qui est une molécule inhibitrice de la prolifération cellulaire tumorale et de l'angiogenèse tumorale et qui augmente l'apoptose. Elle agit en inhibant les serine-threonine kinases Raf-1 et B-Raf, en inhibant

l'activité du récepteur de tyrosine kinase pour les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VGEFs) 1,2 et 3 et également en inhibant les récepteurs  $\beta$  du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- $\beta$ ) [141] [142].

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle a montré la supériorité de cette molécule sur un placebo pour les CHC de stades avancés avec une augmentation de la survie de passant de 7.9 mois avec le placebo à 10.7 mois avec le Sorafenib® [143].

D'autres molécules sont en cours d'étude dans les cas de résistance au Sorafenib® [144].

### **1.2.11 Transplantation hépatique**

La transplantation hépatique est le traitement ultime du CHC, permettant de traiter la lésion et dans le même temps éradiquer le facteur de risque que représente la cirrhose sous-jacente. Dans le cas des transplantations pour CHC, le but est de minimiser le risque de récurrence tumoral après transplantation et dans les centres expérimentés la survie post-transplantation est de 70% à 5 ans avec un risque de récurrence tumorale entre 5 et 15% [145] [146] [147, 148]. La différenciation tumorale et l'envahissement vasculaire sont deux facteurs indépendants de récurrence tumorale [149] et donc de baisse de la survie, et plusieurs études ont montrées que la taille et le nombre des tumeurs étaient des substituts de ces deux facteurs [150]. C'est pour cette raison qu'ont émergés plusieurs critères de validation tumorale avant d'autoriser la transplantation. Les critères les plus utilisés dans le monde sont les critères de Milan [147] [151] bien que d'autres équipes en utilisent d'autres en termes de taille et de nombre de tumeurs, mais aussi de facteurs biologiques comme le taux d'alpha-fœtoprotéines sériques [152] [153].

Ces critères de Milan pour le CHC sont: une seule tumeur de moins de 5 cm ou au maximum trois tumeurs de moins de 3 cm. Il faut également ne pas avoir de métastases à distance ni d'envahissement macro-vasculaire par la tumeur. Sur la liste d'attente de transplantation les patients sont priorisés en fonction d'un score composite, le MELD (Model for End-Stage Liver Disease) qui a été créé initialement pour les patients en défaillance



hépatique et dont une version pour les patients porteurs de CHC a été élaborée, le MELD-CHC[154]. Il est à noter qu'au Québec une version différente de ce MELD-CHC est utilisée pour la priorisation des patients [155].

Pour rester sur la liste d'attente de transplantation il faut donc continuer à respecter ces critères, et étant donné la paucité des greffons cette attente peut durer de nombreux mois (12 mois en moyenne au Québec), particulièrement si certains facteurs sont présents comme un groupe sanguin O [156]. La croissance tumorale est variable avec un temps de doublement tumoral pour le CHC allant de 1 à 20 mois, et souvent des évolutions volumiques non linéaires, parfois exponentielles probablement dues à la biologie cellulaire tumorale [157]. Le risque d'expulsion de la liste d'attente de transplantation est donc bien réel [158] avec un impact majeur sur la survie dans ce cas[146, 159] . Ce risque d'expulsion augmente avec le temps d'attente sur la liste de transplantation allant selon les séries de 7-11% à 6 mois, de 25-38% à 12 mois et de 44% à 24 mois [146] [160] [161] [162]. C'est à partir de ce constat qu'est venue l'idée d'utiliser les moyens de traitement du CHC d'abord curatifs sinon palliatifs pour contrôler le fardeau tumoral et éviter l'expulsion de la liste tout en préservant la fonction hépatique en attendant la greffe [163] [164].

# **Chapitre 2 Question de recherche dans le contexte d'évaluation des technologies en santé**

## **2.1 Objectifs dans le contexte**

Cette technologie qu'est l'ablation par radiofréquence est déjà utilisée depuis quelques années pour le traitement des CHC, mais n'a pas été évalué de façon exhaustive dans le contexte des patients cirrhotique en attente de transplantation hépatique.

Aucune étude randomisée n'a été publiée comparant l'ablation percutanée par radiofréquence (RFA) versus l'absence de traitement pour les patients porteurs d'hépatocarcinome (HCC), remplissant les critères de Milan et en attente de transplantation hépatique (OLT). Néanmoins des évolutions favorables ont été reportés dans le traitement par RFA des HCC en général.

Certaines équipes ont essayé d'utiliser la RFA pour réduire la taille de CHC qui ne rentraient pas initialement dans les critères de Milan pour des patients en attente de greffe. Malgré la présence de quelques articles la décrivant, il s'agit d'une pratique marginale et qui reste controversée bien qu'une étude récente montre une survie à 5 ans comparable à la survie de patients respectant les critères de Milan [165].

La pratique la plus courante reste d'utiliser la RFA pour contrôler le nombre et la taille des CHC afin de rester dans les critères de Milan et éviter l'expulsion des patients de la liste d'attente de greffe hépatique (traitement pont). Nous avons voulu étudier l'impact de cette pratique car aucune série prospective randomisée n'est disponible sur le sujet dans la littérature.

## **2.2 Question de recherche**

Nous avons formulé trois questions de recherche: un critère d'évaluation principal et deux critères de substitution secondaires pour analyser la pertinence de la RFA dans cette indication.

### **2.2.1 Critère d'évaluation principal**

**L'ablation par radiofréquence percutanée des CHC chez les patients en attente de greffe hépatique augmente-t-elle la survie de ces patients en comparaison avec l'absence de traitement pont?**

### **2.2.2 Critère d'évaluation secondaire**

**L'ablation par radiofréquence percutanée du ou des CHC chez ces patients augmente-t-elle les chances de transplantation chez les patients en attente de greffe hépatique en comparaison avec les patients ne bénéficiant d'aucun traitement-pont?**

La littérature a montré que la greffe augmentait la survie chez les patients porteur d'un CHC rentrant dans les critères de Milan (cf. références chapitre précédent), et donc un critère d'évaluation secondaire serait de montrer que les patients bénéficiant d'un traitement par RFA ne sont pas désavantagés pour de quelconques raisons face à la greffe hépatique voire sont favorisés par rapport aux patients ne bénéficiant pas de traitement-pont.

### **2.2.3 Critère de substitution**

**L'ablation par radiofréquence percutanée des CHC chez les patients en attente de greffe hépatique réduit elle le risque d'expulsion de ces patients de la liste d'attente?**

Il s'agit d'un critère qui est relativement semblable au précédent. Si la ou les tumeurs continuent d'augmenter de taille, ce qui est le plus fréquent, il y a un risque que les critères de Milan ne soient plus respectés et que le patient soit expulsé de la liste de greffe. La littérature montre que dans ce cas seuls des traitements palliatifs seront disponibles avec un risque élevé de décès à court terme [143]. Néanmoins il faut vérifier que le risque de complication de la RFA n'excède pas le risque de transplantation et ne retarde pas celle-ci.

L'impact de la RFA comme traitement pont reste controversé étant donné l'absence d'études prospectives randomisées [164]. Il était donc intéressant de modéliser cet impact avec un arbre décisionnel de type Markov en utilisant les probabilités existantes de la littérature scientifique disponible pour simuler deux cohortes. Ce modèle permettrait également d'évaluer si le temps d'attente sur la liste fait une différence sur l'impact de la RFA car certaines études

ont montré qu'un délai pré-transplantation supérieur à 6-12 mois était un facteur de risque d'évolution tumorale et d'expulsion de la liste de transplantation [146] [159] [166]. Un délai seuil à partir duquel la RFA a un impact positif sera également recherché.

## **2.3 Contexte du Canada et du Québec**

Une analyse de la littérature canadienne et états-unienne montre qu'il s'agit également d'un enjeu socio-économique au Canada en général et au Québec en particulier car ces études montrent l'inégalité de risque de contamination, de prise en charge et de survie du CHC en fonction du statut socio-économique, avec une perte de chance pour les patients ayant un statut bas et pour les immigrants. Cette différence est attribuée à des différences culturelles, linguistiques, mais aussi probablement à un accès plus restreint aux structures du système de santé canadien [167, 168] [169] [170]. Un des rôles de l'INESSS est donc d'améliorer la prise en charge des patients et de réduire la disparité de chance pour les différents groupes de population au Québec.

Néanmoins nous devons valider sur le plan scientifique cette technologie avant de la contextualiser au niveau canadien et québécois, et avant de réaliser toute analyse de coût-efficacité.

## **Chapitre 3 Méthodologie**

Un principe de médecine factuelle (evidence-based medicine) est qu'il est important d'utiliser toutes les preuves évidentes. Mais typiquement toutes les preuves ne proviennent pas de la même source. Un modèle de décision fournit un cadre dans lequel une gamme de preuves peut être synthétisée et appliquée à ce problème décisionnel. En assignant des valeurs numériques (tirées de la littérature scientifique sur le sujet) à une série d'états de santé au fil du temps, le modèle de Markov permet la synthèse des données et peut donner une approximation des effets d'une stratégie clinique. Nous avons testé la stratégie RFA vs la stratégie "absence de traitement" et nous avons testé cette stratégie pour 3 hypothèses: minimisation de l'exclusion,

maximisation de la greffe hépatique et maximisation de la survie. Nous avons ensuite testé notre modèle avec des analyses de sensibilité unidirectionnelle.

Nous avons donc décidé de modéliser un arbre décisionnel de type Markov, d'analyser les données de notre base de patients locale et de comparer les résultats des deux méthodes.

## **3.1 Modèle de Markov**

### **3.1.1 Définition et explication des termes**

Les chaînes de Markov sont issues des travaux du mathématicien russe du même nom qui travailla sur les suites de variables aléatoires et qui fut un des premiers à analyser les processus stochastiques. D'abord utilisé en mathématiques ces chaînes sont de plus en plus appliquées en médecine lorsqu'un problème décisionnel correspond à un risque continu dans le temps avec une répétition d'évènements clefs. La représentation de ces situations cliniques complexes est malaisée avec des arbres décisionnels classiques ce qui peut prêter à des simplifications irréalistes ou non pertinentes [171] [172] .

Une modélisation de Markov en santé permet une évaluation de différentes stratégies qu'elles soient de prévention, de diagnostic de dépistage, de traitement, et ceci en terme d'efficacité clinique mais aussi en termes de qualité de vie ou de coût-efficacité. Les modèles de Markov sont donc utilisés quand des évènements (de santé ici) se répètent identiques dans le temps, quand l'effet d'un traitement soit cesse rapidement après le traitement initial soit continue à son niveau antérieur et quand le risque d'évènements de santé différents ne dépend pas des antécédents du patient. La manière dont les modèles de Markov sont structurés contourne le problème des arbres décisionnels classiques où l'individu ne peut que se déplacer de gauche à droite (unidirectionnels). Ici le modèle a des états de santé où les individus peuvent effectuer des transitions en avant et en arrière.

Dans un modèle de Markov, nous retrouvons donc une situation clinique donnée, à partir de laquelle il faut définir tous les états de santé (mutuellement exclusifs) dans lequel peut se trouver un patient hypothétique. Ces états de santé doivent intégrer tous les patients du modèle sans exception. Il faut ensuite définir la durée (fixe) pendant laquelle ce patient reste dans cet état de santé (il s'agit du cycle du modèle de Markov). Ensuite il faut définir les transitions

(événements) entre les différents états de santé possibles à la fin de chaque cycle. Enfin par définition il n'y a pas de mémoire dans un modèle de Markov et chaque patient entrant dans un nouvel état de santé est considéré comme nouveau.

L'évaluation du modèle qui était au départ réalisée par un calcul matricielle est dans les situations du domaine de la santé effectuée soit par simulation d'une cohorte de patients soit par simulation de Monte Carlo[171]. Les probabilités relatives aux transitions peuvent être tirées d'une réelle cohorte clinique de patients, ou bien quand non disponible ce qui est le cas le plus fréquent, des données de la littérature scientifique.

Nous voyons donc que l'efficacité ce type de modélisation est intimement liée à la puissance des études de la littérature scientifique utilisées ce qui constitue de facto une limitation de ce genre de modèle, nous y reviendrons plus loin.

Nous avons donc dans notre cas présent:

- Un ensemble d'états de santé mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs.
- Chaque patient dans notre modèle doit résider dans un et un seul état de santé à tout moment.
- Nos incréments temporels sont fixes (durée du cycle Markov), et chacun de nos patients hypothétiques transite parmi les différents états de santé selon un ensemble de probabilités de transition (que nous avons retirées de la littérature disponible sur le sujet).

Chaque état de santé peut être:

- Transitoire: les patients peuvent revenir à cet état à tout moment (e.g. contrôle tumoral, survie). On peut donc dans ce cas compter les accumulations de cycles.
- Temporaire: chaque patient ne peut rester dans cet état que pour un seul cycle Markov (e.g. transplantation hépatique).
- Absorbant: chaque patient dans cet état ne peut plus jamais en sortir (e.g. décès).
- Tous les patients résidant dans un état de santé particulier sont indiscernables les uns des autres.
- Une fois qu'un patient est passé d'un état à l'autre, le modèle de Markov n'a aucune mémoire de l'origine du patient ni du moment de cette transition: les probabilités de

transition ne dépendant que de l'état de santé actuel du patient et en aucun cas de ses anciens états de santé, autrement dit les prédictions de son futur ne sont dépendantes que de son état de santé présent.

- Chaque événement peut avoir une pondération (payoff) qui correspond à différentes conditions relatives soit au coût de l'état de santé (coût de la procédure thérapeutique, nombre de complications évitées par exemple) soit à la valeur de l'état de santé (durée de vie, la qualité de vie, QALYs par exemple).

### **3.1.2 Choix d'un modèle de Markov**

Étant donné la variable du temps d'attente sur la liste de transplantation, nous avons donc trouvé intéressant de modéliser un arbre décisionnel de type Markov qui en tiendra compte plutôt qu'un arbre décisionnel simple.

### **3.1.3 Conception du modèle de Markov**

Nous avons créé un modèle de Markov multi états qui simule une cohorte de patients porteurs de CHC en attente de greffe hépatique.

Ce modèle a deux branches initiales. Une avec traitement par RFA et une autre sans traitement (NT). Chaque patient hypothétique est assigné aléatoirement à un des deux groupes. Nous avons choisi deux branches clonées pour éviter le risque de biais dans notre modèle. Le modèle s'est basé sur les résultats de la littérature scientifique pertinente pour estimer l'impact de la RFA sur la probabilité d'expulsion ou de décès de la liste d'attente et sur la probabilité de survie globale sur la liste de greffe et après la transplantation hépatique.

Six états de santé symétriques ont été créés pour chaque groupe:

- Pour le groupe RFA: exclusion (état absorbant), survie (état transitoire), décès avant transplantation (état absorbant), transplantation (état temporaire), survie post-transplantation (état transitoire), décès après transplantation (état absorbant).

- Pour le groupe sans traitement (NT): exclusion (état absorbant), survie (état transitoire), décès avant transplantation (état absorbant), transplantation (état temporaire), survie post-transplantation (état transitoire), décès après transplantation (état absorbant).

Pour chaque état de santé, la probabilité de transition vers un autre état a été extrapolé de la littérature (cf. tableau III). Comme discuté ci-dessus, seuls deux états dans notre modèle autorisent le patient à rester plus d'un cycle Markov: contrôle tumoral (survie) et état post-transplantation. La longueur du cycle Markov a été fixée à 6 mois pour mieux correspondre aux normes des études disponibles. Il aurait été possiblement plus précis de choisir 4 mois ce qui correspond plus à un cycle de suivi de patient dans la vie réelle mais il aurait été plus aléatoire d'extrapoler les probabilités de la littérature scientifique disponible. Nous avons aussi choisi 20 itérations (répétitions) de ce cycle Markov, car il n'y a pas de données précises dans la littérature sur le suivi et la mortalité à plus de 10 ans de ces patients.

Les branches initiales de notre modèle sont identiques pour éviter le risque de biais et seul le premier état de santé est différent (RFA vs NT). Il a été décidé pour des raisons de clarté du modèle de ne pas avoir d'exclusion ni transplantation à l'état initial. Après cet état, 6 nouveaux états sont disponibles et restent symétriques entre les deux groupes. Le patient peut rester un nombre de cycles Markov variable dans les états transitoires (contrôle tumoral, survie) puis être transplanté sinon expulsé ou mourir avant la transplantation. S'il reste assez longtemps sur la liste pour être transplanté, il rentre dans l'état post-transplantation pour un nombre de cycles Markov variable jusqu'au décès (fig.6).

Étant donné la difficulté à trouver de la littérature scientifique adéquate sur la récurrence tumorale post-transplantation, nous avons décidé de ne pas utiliser ce critère de substitution et de nous concentrer uniquement sur le critère de survie. Par ailleurs il n'a pu être trouvé de littérature robuste qui pouvait différencier après transplantation la survie de patients sans traitement pré-greffe et de patients traités par RFA. Certains articles retrouvent une meilleure survie post-transplantation après traitements pont, mais ne distinguent pas ces différents traitements, notamment ne distinguent pas RFA et TACE[12] .

Étant donné l'absence de méta-analyses conséquentes sur le sujet nous avons décidé de tester notre modèle avec des analyses de sensibilités unidirectionnelles de premier ordre. Plusieurs hypothèses ont été analysées dans le modèle en utilisant différentes valeurs de payoffs pour arriver à modéliser trois stratégies:



- Quelle est la meilleure stratégie pour minimiser l'exclusion
- Quelle est la meilleure stratégie pour maximiser la greffe.
- Quelle est la meilleure stratégie pour maximiser la survie

Pour augmenter la précision du modèle une correction mi-cycle a été appliquée pour chaque stratégie. Une comparaison des deux groupes (RFA vs NT) pour chaque nouveau cycle a été réalisée.

	reference	probability
Mortalité post greffe pour patients sans Tx	Oligane Radiology 2017	0.165
Mortalité post greffe pour patients traités par RFA et/ou TACE	Oligane Radiology 2017	0.04
Mortalité post greffe globale	Oligane. Radiology 2017	0.14
Mortalité après exclusion de la liste de greffe	Livraghi 1995	0.20
Mortalité précoce post RFA	Curley, Annals of surgery 2004	0.0044
Mortalité sur la liste de greffe	I.Jtsma Transplant Intern 2016	0.054
Exclusion de la liste patients traités par RFA	Lu hepatology 2005	0.024
Exclusion de la liste patients sans Tx	Yao Liver Transplant 2002	0.066
Taux de transplantation	Bhat, J of hepatology 2017	0.354
Taux de patients maintenus sur la liste de greffe	Bhat J of hepatology 2017	0.646

**Tableau III** : Probabilités utilisées pour le modèle de Markov pour chaque cycle de 6 mois.

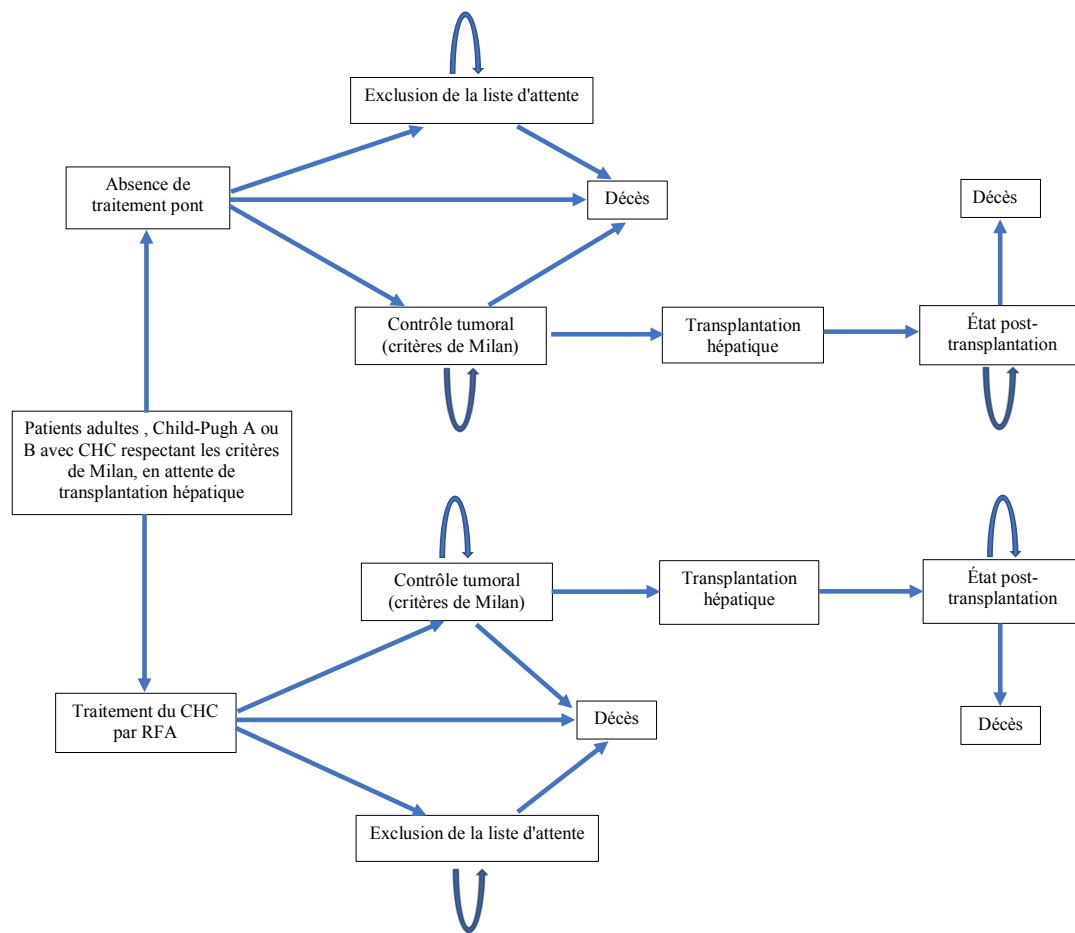


Figure 6. Diagramme du modèle de Markov standard.

Nous avons utilisé un logiciel commercial spécialisé (TreeAge Pro® 2017 R1.1, TreeAge® software Inc, Williamstown, MA) pour générer le modèle et pour rentrer les probabilités de chaque groupe. Le modèle utilise une distribution normale pour les variables continues et une distribution bêta pour les ratios (Annexe, fig.10). L'approximation de l'espérance de vie a été utilisée pour calculer les taux de mortalité à 6 mois quand ils n'étaient pas disponibles dans la littérature (cf. tableau II). Les variations des payoffs et les analyses de sensibilités unidirectionnelles ont également été réalisés dans le logiciel.

### 3.1.4 Revue de la littérature disponible

Étant donné le peu de patients dans chaque groupe (RFA et NT) de notre base de données locale, nous avons décidé d'utiliser uniquement les données de la littérature pour alimenter les probabilités de notre modèle de Markov.

Étant donné qu'une revue systématique aurait été trop lourde pour la quantité de thèmes étudiés ici elle n'a pas été réalisée. Néanmoins nous avons réalisé une recherche extensive de la littérature scientifique sur le sujet via PubMed et Cochrane Library avec des mots clefs prédéfinis: « RFA, Radiofréquence, foie, Transplantation, greffe, carcinome hépatocellulaire, traitement pont » ainsi que leurs synonymes en anglais. La recherche a été limitée aux articles en anglais et en français. Nous avons ensuite identifié les articles traitant de la RFA dans les CHC, de la greffe hépatique pour CHC dans les critères de Milan et des traitements ponts avant greffe hépatique.

Nous avons ensuite utilisé une stratégie d'explosion avec analyse des références de chaque article pour étendre nos recherches. Nous avons exclu de notre recherche: les abstracts sans articles complets, les rapports de cas, les éditoriaux, les opinions d'experts, les études observationnelles sans analyse des biais ou des facteurs confondants associés, les études ne reportant pas clairement leurs résultats, les études non humaines et les études où des cancers autres que le CHC étaient analysés.

Les données suivantes ont été collectées : auteurs, année de publication, type d'étude réalisée, randomisation (absente ou présente quand étude prospective), nombre de patients, données démographiques (sexe et âge), cirrhose hépatique (absente ou présente), traitement antérieur (absent ou présent), classe de Child-Pugh, données oncologiques (taille des lésions et nombre), délai de traitement avant la greffe, complication de la procédure de RFA (absente ou présente et si présente laquelle), récurrence post procédure de RFA, survie sur la liste de transplantation, exclusion de la liste de transplantation (absente ou présente), récurrence post-transplantation, survie post-transplantation.

Une évaluation de la qualité de l'évidence notamment la recherche de biais pour chaque article analyse a été réalisée : biais de design, de sélection de patients, de canalisation, impartialité du chercheur, biais de rappel, de performance, de citation et facteurs confondants.

Nous avons concentré notre recherche d'abord sur les méta-analyses et les revues systématiques. Quand aucune donnée n'était disponible sur le sujet nous avons regardé les essais prospectifs randomisés. Si aucune donnée disponible, nous avons regardés ensuite les études de cohortes non randomisées, d'abord prospectives si possibles, sinon rétrospectives avec le meilleur design et le minimum de biais.

Dix articles pour intégration dans le modèle de Markov ont été finalement choisis à partir de cette hiérarchie. Les résultats ont été colligés dans un tableau et les articles correspondant le mieux aux événements recherchés de notre modèle ont été choisis (tableau III).

## **3.2 Base de données locale**

Nous avons monté un projet de recherche pour avoir accès à la base de données locale des patients qui ont été sur la liste de transplantation de 2009 à 2016. La confidentialité a été respectée avec une sécurisation de la liste par mot de passe, et une anonymisation des patients sur cette liste, seuls des numéros étant disponibles.

### **3.2.1 Choix des patients**

Les critères d'inclusion pour notre population cible de patients étaient:

- . Patients porteurs d'une cirrhose avec un score de Child-Pugh A ou B.
- . CHC respectant les critères de Milan en termes de taille et nombre.
- . Patients ayant été sur la liste de transplantation entre janvier 2009 et décembre 2016.

Les critères d'exclusion étaient:

- . Patient pédiatrique.
- . Patient avec une ou des métastases extra-hépatiques
- . Patient avec invasion macro-vasculaire sur le scanner ou la résonance hépatique pré-transplantation.

### **3.2.2 Variables**

133 patients étaient disponibles avec leurs données cliniques et biologiques, le suivi et les données histo-pathologiques du foie explanté. Un patient avait une tumeur qui s'est avérée ne pas être un CHC (cholangiocarcinome) et a été exclu de notre liste. 132 patients sont restés.

Nous avons ensuite séparé les patients en deux groupes (fig. 7):

#### **Groupe RFA**

32 patients dans ce groupe ont eu accès à un ou des traitements de type RFA pour leur(s) CHC étant alors sur la liste de transplantation hépatique. Nous avons ensuite retiré de la liste les patients qui avaient bénéficié d'un autre traitement conjoint tel que TACE (15 patients), SBRT (1 patient), ablation chimique à l'alcool (1 patient). 16 patients sont restés dans ce groupe.

#### **Groupe sans traitement (NT)**

100 patients n'ont pas eu accès à un traitement par RFA lors de leur passage sur la liste de transplantation hépatique. Nous avons ensuite retiré les patients ayant eu accès à un autre traitement pont: 77 patients ont bénéficié d'une TACE, 2 patients d'une SBRT, 2 patients d'une résection chirurgicale et 4 patients d'une ablation chimique à l'alcool. Certains patients ont eu plusieurs traitements différents. 32 patients sont restés dans ce groupe.

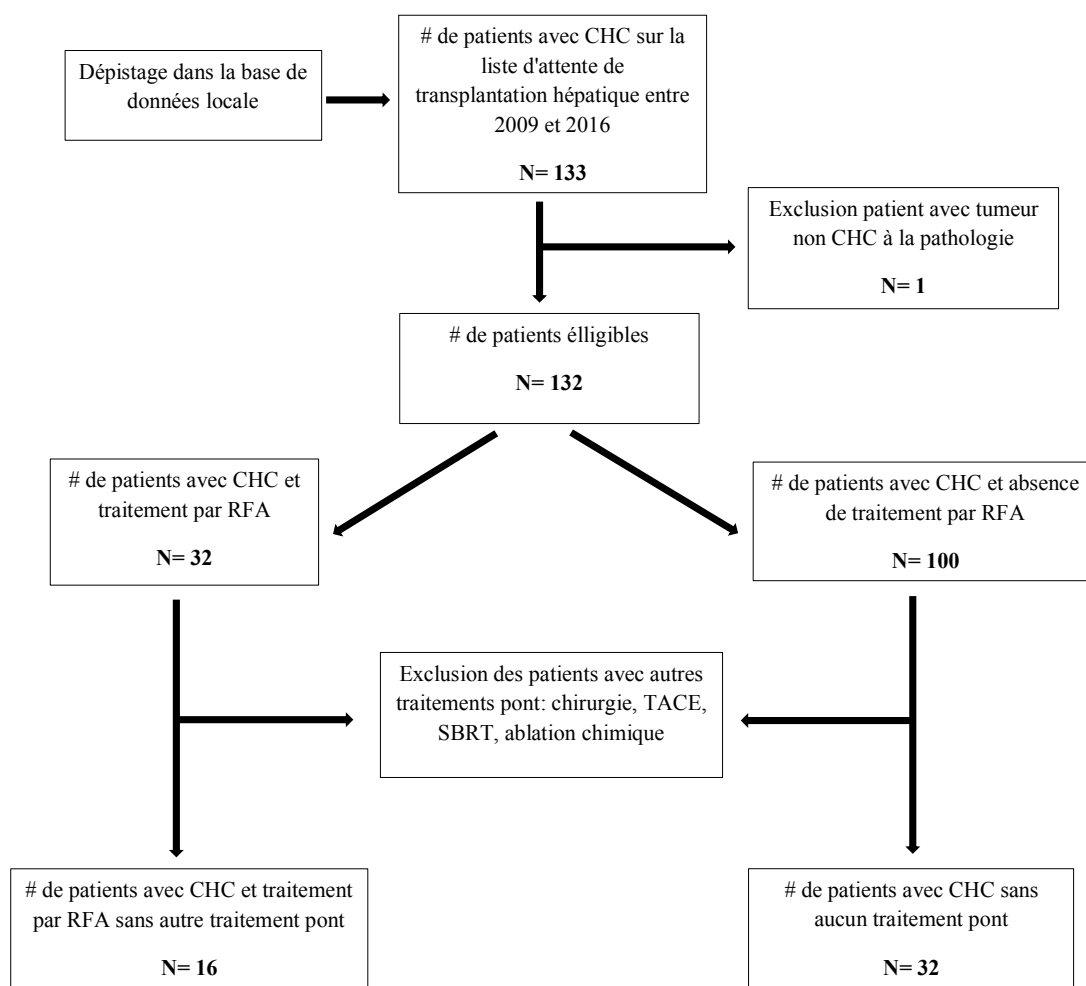
#### **Données recueillies pour chaque groupe**

- . Taux d'exclusion de la liste d'attente de transplantation
- . Temps d'attente avant la transplantation
- . Mortalité sur la liste d'attente

- . Temps de suivi après la transplantation hépatique
- . Récidive tumorale après la transplantation
- . Mortalité après la transplantation



Figure 7. Analyse de la base de données locale.



### **3.2.3 Éthique**

Étant donné un accès à une base de données locale de patients, seul le principal investigateur du projet y a eu accès. Le projet de recherche a été soumis pour une autorisation de consultation de dossiers médicaux à des fins de recherche, et a été approuvé par le DSP sans consentement individuel des patients.

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du CHUM. Aucun conflit d'intérêt n'a été noté. Les données ont été anonymisées et le fichier sécurisé avec un mot de passe. Les données démographiques, biologiques, d'imageries, d'histo-pathologies et chirurgicales ont été utilisées lorsque disponible.

## **Chapitre 4 Résultats**

### **4.1 Modèle de Markov**

Une analyse en détail peut être faite des tables Excel® (Microsoft® Corp, Redmond, CA) synthétisant les différentes itérations du modèle. Nous avons tout d'abord choisi de regarder le modèle sans différences de payoffs, puis nous avons changés les payoffs pour distinguer le meilleur bras pour chacune des trois stratégies.

Nous avons distingué à chaque fois deux hypothèses différentes:

- une hypothèse qui utilise une probabilité de mortalité post-transplantation pour chaque cycle identique pour les deux bras (RFA vs absence de traitement pont)

- une hypothèse qui utilise une probabilité de mortalité post-transplantation pour chaque cycle différente pour les deux bras (RFA et TACE combinés vs absence de traitement pont), car il n'existe pas de littérature disponible qui différencie l'effet de ces deux traitements pont sur la mortalité post greffe.

Ceci en sachant que la réalité se situe le plus probablement entre les deux hypothèses.

#### **4.1.1 Exclusion de la liste de transplantation**

##### **Risque d'exclusion pour une probabilité identique pour les deux bras de décès post transplantation**

Le risque a été défini comme nul à l'état initial dans notre modèle. Dès le premier cycle on visualise une supériorité du groupe RFA sur le groupe NT (2.3% vs 6.2%) qui culmine au troisième cycle (3.3% vs 8.9%) et qui perdure ensuite pendant les 20 cycles (fig.10).

#### **- Risque d'exclusion pour une probabilité différente pour les deux bras de décès post transplantation**

Là encore le risque est nul à l'état initial. Comme les probabilités ne sont différentes qu'après la transplantation et que nous étudions un événement pré-transplantation, les résultats sont les mêmes qu'avec une probabilité identique (fig.11).

### **4.1.2 Mortalité**

#### **Mortalité globale pour une probabilité identique pour les deux bras de décès post transplantation**

En raison de la façon dont le logiciel TreeAge® conçoit le modèle, la survie est visualisée globalement avant et après la transplantation. L'analyse des différents cycles montrent qu'il existe une différence entre le groupe RFA et le groupe NT (absence de traitement) à l'état initial (0.0044 % vs 0 %) uniquement due au risque de mortalité immédiat post RFA qui est par définition nul dans le groupe sans traitement. Après deux cycles les probabilités sont presque identiques entre les deux groupes (20.7% vs 20.4%). Les probabilités s'inversent ensuite à partir du troisième cycle pour être toujours plus élevées dans le groupe sans traitement (fig.8).

#### **Mortalité globale pour une probabilité différente pour les deux bras de décès post transplantation**

On retrouve ici pour la même raison une mortalité initiale semblable en raison du risque de la procédure (0.0044 % vs 0 %). Dans ce cas de figure la mortalité dès le premier cycle est plus élevée dans le groupe NT (10.6%) vs le groupe RFA (7.1%). La mortalité reste ensuite toujours plus élevée dans le groupe NT jusqu'au vingtième cycle (97% vs 61.9%) (fig.9).

### **4.1.3 Étude de sensibilité avec analyses des différentes stratégies**

Étant donné l'absence de méta-analyses ou d'études randomisées puissantes, la robustesse du modèle doit être testée. Une large série analyse la survie post-transplantation pour les patients ayant bénéficiés d'un traitement pont et pour les patients n'en ayant pas bénéficiés. Malheureusement cet article ne distingue pas les différents traitements pont et nous ne pouvons extraire les données pour la RFA seule[12] . Donc pour chaque stratégie nous avons analysé les gains pour une probabilité de survie post-transplantation identique pour les deux bras puis pour des probabilités du survie post-transplantation différentes pour les deux bras.

#### **Meilleure stratégie pour minimiser l'exclusion**

Nous avons choisi un payoff de 0 pour l'exclusion de la liste de transplantation ainsi que pour le décès et un payoff incrémental de 1 pour les autres hypothèses (Transplantation, survie).

Les résultats montrent pour la probabilité de survie après greffe identique pour les deux bras, après 20 cycles une accumulation de 6.58 cycles pour la stratégie RFA et une accumulation de 6.00 cycles pour l'absence de traitement ce qui correspond à 39.5 mois vs 36 mois respectivement.

Les résultats montrent pour la probabilité de survie après greffe différentes pour les deux bras, après 20 cycles une accumulation de 12.02 cycles pour la stratégie RFA et une accumulation de 5.37 cycles pour l'absence de traitement ce qui correspond à 72.1 mois vs 32.2 mois respectivement.

#### **Meilleure stratégie pour maximiser la greffe.**

Nous avons choisi un payoff incrémental de 1 pour la greffe et un payoff de 0 pour les autres hypothèses (Exclusion, survie, décès).

Les résultats montrent, pour la probabilité de survie après greffe identique pour les deux bras, après 20 cycles une accumulation de 4.61 cycles pour la stratégie RFA et une accumulation de

4.17 cycles pour l'absence de traitement ce qui correspond à 27.7 mois vs 25 mois respectivement.

Les résultats montrent, pour la probabilité de survie après greffe différentes pour les deux bras, après 20 cycles une accumulation de 10.05 cycles pour la stratégie RFA et une accumulation de 3.54 cycles pour l'absence de traitement ce qui correspond à 60.3 mois vs 21.2 mois respectivement.

### **Meilleure stratégie pour maximiser la survie**

Nous avons choisi un payoff de 0 pour le décès et un payoff incrémental de 1 pour les autres hypothèses (Transplantation, exclusion, survie).

Les résultats montrent, pour la probabilité de survie après greffe identique pour les deux bras, après 20 cycles une accumulation de 6.85 cycles pour la stratégie RFA et une accumulation de 6.72 cycles pour l'absence de traitement ce qui correspond à 41.1 mois vs 40.3 mois respectivement.

Les résultats montrent, pour la probabilité de survie après greffe différentes pour les deux bras, après 20 cycles une accumulation de 12.29 cycles pour la stratégie RFA et une accumulation de 6.08 cycles pour l'absence de traitement ce qui correspond à 73.7 mois vs 36.5 mois respectivement (tableau IV).

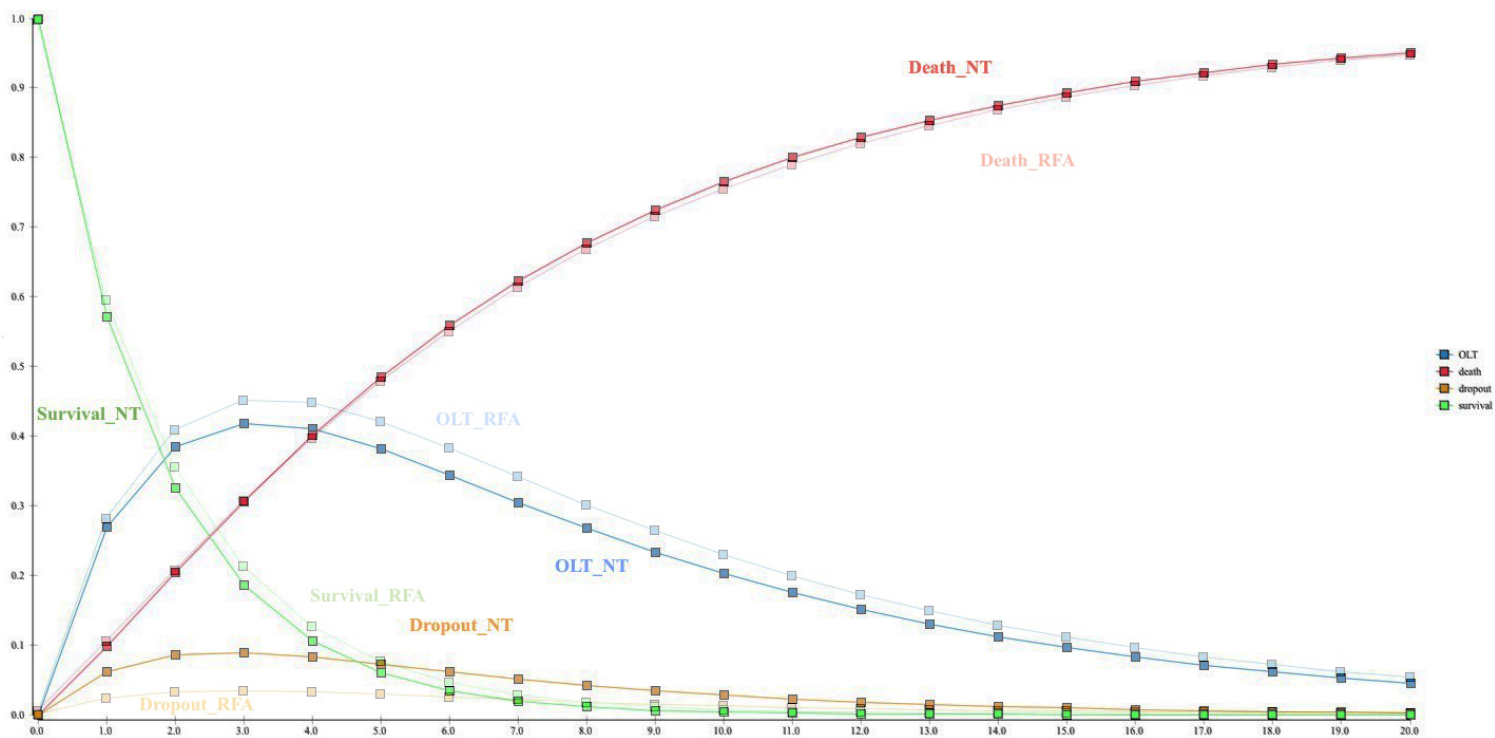


Figure 8. Résultats graphiques de la modélisation dans TreeAge®: Hypothèse où la survie post-transplantation est identique pour les deux groupes (RFA vs NT). Probabilités pour l'exclusion de la liste de transplantation (orange), la survie (vert), les chances de transplantation (bleu) et la mortalité (rouge) en fonction du nombre de cycles de Markov. Chaque unité en abscisse correspond à un cycle Markov de 6 mois.

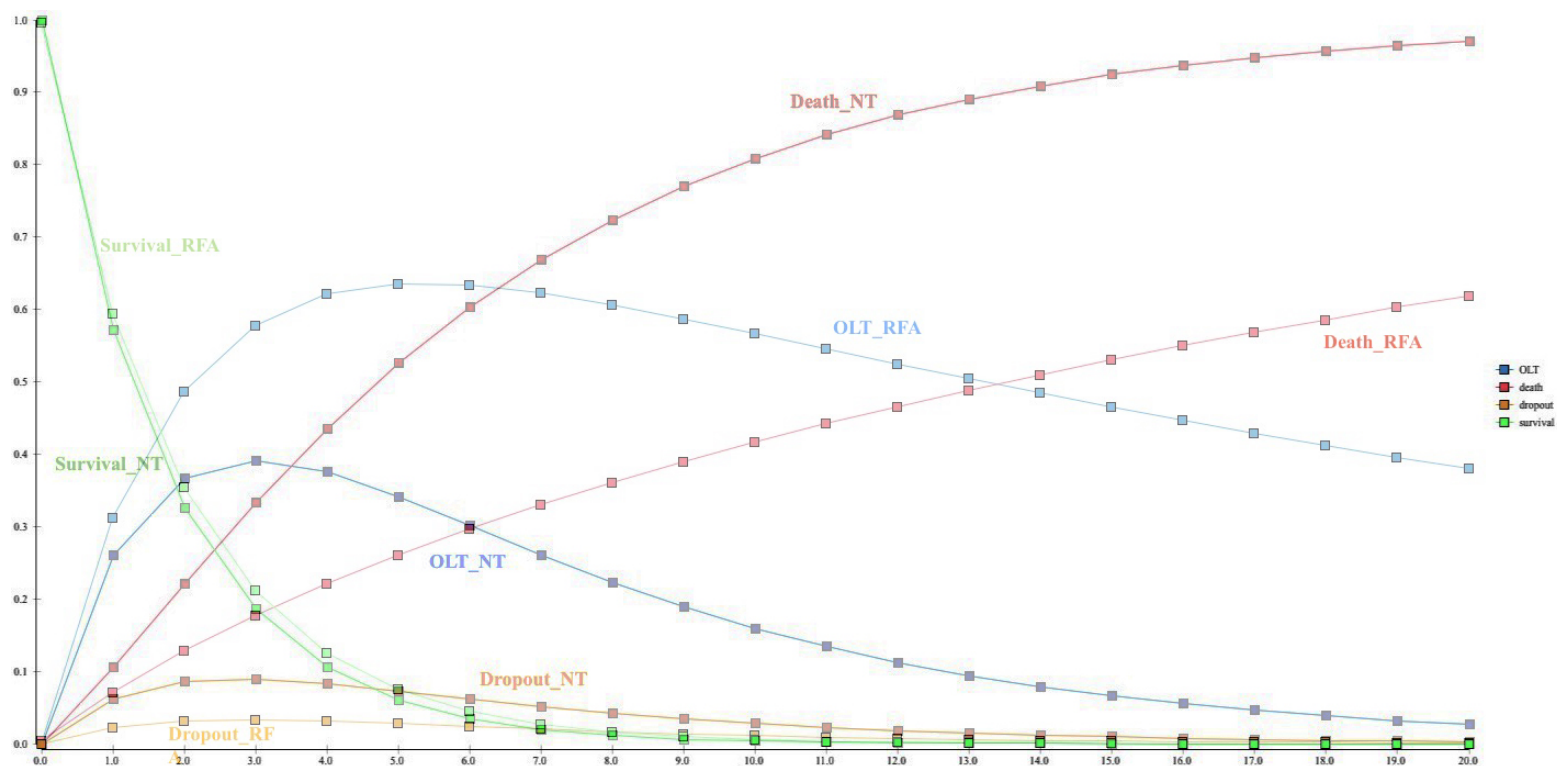


Figure 9. Résultats graphiques de la modélisation dans TreeAge®: Hypothèse où la probabilité de survie post-transplantation est différente pour les deux groupes (RFA vs NT). Probabilités pour l'exclusion de la liste de transplantation (orange), la survie (vert), les chances de transplantation (bleu) et la mortalité (rouge) en fonction du nombre de cycles de Markov. Chaque unité en abscisse correspond à un cycle de Markov de 6 mois.



			<b>Pas de Tx</b>
<b>Maximum OLT</b>	prob. survie identiques post OLT	4.61/27.7m	4.17/25m
	prob. survie différentes post OLT	10.05/60.3m	3.54/21.2m
<b>Maximum survie</b>	prob. survie identiques post OLT	6.85/41.1m	6.72/40.3m
	prob. survie différentes post OLT	12.29/73.7m	6.08/36.5m
<b>Minimum exclusion</b>	prob. survie identiques post OLT	6.58/39.5m	6.00/36m
	prob. survie différentes post OLT	12.02/72.1m	5.37/32.2m

**Tableau IV** : Tableau des gains en cycles pour les différentes stratégies en nombre de cycles et nombre de mois (1 cycle= 6 mois).

## **4.2 Base de données locales**

Nous avons pour chaque patient analysé les paramètres de taux d'exclusion de la liste d'attente de transplantation, du temps d'attente avant la transplantation, de la mortalité sur la liste d'attente, du temps de suivi après la transplantation hépatique, de la récurrence tumorale après la transplantation, et enfin de la mortalité après la transplantation. Étant donné le peu de patients disponibles après exclusion des patients ayant bénéficié d'un autre traitement que la RFA, nous sommes restés sur une analyse descriptive des données.

### **4.2.1 Patients du groupe RFA**

16 patients étaient présents dans ce groupe. Il y a eu 2 exclusions de la liste sur 16 patients (12,5%), un décès après 682 j/ 22 m sur la liste d'attente (6,3%) qui est survenu 338 j/ 11 m après la procédure RFA donc très probablement sans rapport direct avec celle-ci. Enfin, 11 patients ont bénéficié d'une transplantation. Un patient était toujours sur la liste d'attente.

Le délai moyen entre l'entrée sur la liste et la procédure de transplantation était de 298 j/ 10 m (allant de 1 j à 1378 j/ 45 m).

Le délai moyen entre la RFA et la transplantation était de 225 j/ 7 m (allant de 22 j/ 0.7 m à 440 j/ 14 m). Seuls 4 patients ont eu leur procédure RFA pendant leur séjour sur la liste d'attente alors que les autres patients ont eu leurs procédures avant d'entrer dans la liste d'attente.

Sur les 2 patients exclus de la liste, le délai entre la RFA et l'expulsion était de 22 j/0.7 m pour le premier et 123 jours/ 4 m pour le deuxième. Dans chaque cas, la procédure a été réalisée avant l'intégration dans la liste d'attente (ils sont restés respectivement 7 et 25 jours sur la liste).

Après transplantation, tous les patients de ce groupe sont en vie sauf un (91%) qui est décédé 2366 jours/ 78 m après la transplantation (carcinomatose diffuse en relation avec une récurrence du CHC).

Le temps moyen de suivi après la transplantation était de 1426 j/ 47 mois (allant de 745 j/ 24 m à 2722 j/ 89 m).

#### **4.2.2 Patients du groupe NT**

32 patients étaient présents dans ce groupe. Il y a eu 3 expulsions sur 32 patients (9,3%), 4 décès sur liste d'attente (12,5%) avec un délai moyen d'expulsion de 282 j/ 9 m (allant de 107 j/ 4 m à 740 j/ 24 m). Enfin, 24 patients ont bénéficié d'une greffe hépatique. Un patient était toujours sur la liste d'attente.

Le temps moyen entre l'entrée sur la liste et la transplantation était de 134 j/ 4 m (allant de 2 j à 1538 j/ 50 m).

Après transplantation, tous les patients sont encore en vie à la fin de l'étude sauf 3 (87,5%). Le décès après greffe est survenu dans un délai moyen de 1139 j/ 37 m (98 j/ 3 m, 853 j/ 28 m et 2465 j/ 81 m). Les causes du décès ont été respectivement: un mélanome métastatique, une tumeur neuro-endocrine métastatique et une cause inconnue.

Le temps moyen de suivi après la transplantation a été de 1020 j/ 34 m (allant de 393 j/ 13 m à 2802 j/ 92 m).

## **Chapitre 5 Discussion**

### **5.1 Modèle de Markov**

#### **5.1.1 Analyse**

Aucun essai randomisé adéquat n'a été rapporté comparant l'ablation par radiofréquence percutanée vs absence de traitement pour les patients avec CHC en attente d'une transplantation hépatique. Nous avons donc créé un modèle de Markov pour simuler une cohorte de patients de ce type pour approximer par le biais de la littérature et du modèle l'impact de la RFA sur cette cohorte virtuelle de patients. Comme discuté ci-dessus. Les estimations des variables ont été extraites de la littérature scientifique publiée après une recherche extensive. Nous n'avons pas réalisé de revue systématique sur ce sujet car les thèmes à évaluer trop nombreux et une recherche systématique trop lourde mais nous sommes conscients que cela pourrait constituer une limitation de notre étude.

#### **Exclusion de la liste de transplantation**

Comme les valeurs de la probabilité de survie post-transplantation n'affectent pas l'évènement exclusion qui se situe temporellement avant la greffe, les résultats sont les mêmes pour les deux hypothèses et nous avons une différence entre les deux branches (RFA vs NT) qui apparaît dès le premier cycle et qui perdure jusqu'au dernier cycle. Il s'agit donc d'une tendance significative. Les résultats de notre modèle sont un peu supérieurs à ceux de la littérature : notre taux d'exclusion théorique est moindre que celui de Llovet dans sa série (11% à 6 mois) [146], et aussi moindre que dans la série de Yao (7%) [159]. Cette littérature est un peu plus ancienne que l'article de 2005 de Lu qui avait été choisi pour alimenter notre modèle concernant le taux d'exclusion après RFA ce qui pourrait expliquer la différence, cette procédure étant en constante amélioration technique.

## **Mortalité**

Pour la mortalité notre modèle donne une approximation du résultat qui se situent entre les probabilités des deux hypothèses de survie post greffe. Étant donné que nous avons défini par principe le risque d'exclusion et le risque de décès comme nul à l'état initial (ce qui pourrait être discuté), la RFA part avec une petite infériorité d'efficacité, mais qui va s'inverser dès le troisième cycle pour une hypothèse et la RFA est d'emblée plus efficace dans notre deuxième hypothèse et le reste tout le long des cycles. On peut donc considérer qu'à partir d'une durée entre 6 et 12 mois, la RFA aura un avantage: il plait à penser que plus le patient est transplanté tôt, moins il aura besoin de faire contrôler la croissance de son fardeau tumoral et moins il aura besoin d'un traitement pont. Dès que le délai avant transplantation dépassera 6-12 mois la RFA aura un avantage sur l'absence de traitement. Il est difficile de comparer notre modèle avec la littérature. Il a été montré que le temps d'attente sur la liste est un facteur de risque de décès[146] [160, 161] [162] mais il n'est pas toujours clair dans la littérature de savoir à quel moment le décès survient sur la liste par rapport à la date d'entrée sur cette liste, s'il y a eu un traitement pont et quand. I.Jtsma a rapporté un taux de survie de 94,6% sur la liste à 6 mois[173] et Bhat a rapporté 97% de survie avec une moyenne d'attente de 8,5 mois mais sans mention du taux à 6 ou 12 mois [155]. Nous ne pouvons par ailleurs pas distinguer efficacement la mortalité avant et après la transplantation dans notre modèle avec le logiciel TreeAge® ce qui ne constitue pas réellement une limitation car ultimement notre critère d'évaluation principal correspond à la survie globale des patients que ce soit avant ou après la greffe.

## **Analyses de sensibilité unidirectionnelles et stratégies disponibles**

Là encore nous ne pouvons donner qu'une approximation du résultat entre les valeurs de nos deux hypothèses de probabilités post-greffe. Pour minimiser l'exclusion de la liste de transplantation, le gain de la RFA est faible (environ 3 à 4 mois) pour la première hypothèse mais quand même présent. Il est beaucoup plus marqué pour la deuxième hypothèse (presque 40 mois) et on peut donc avancer que quel que soit l'hypothèse choisie la RFA est la stratégie gagnante pour minimiser l'exclusion. On retrouve aussi quand on analyse la meilleure stratégie pour maximiser la greffe une différence faible pour la première hypothèse (2 à 3 mois), mais très présente en faveur de la RFA dans la deuxième hypothèse (39 mois), et là aussi la RFA est

la stratégie gagnante. Pour ce qui est de notre critère de recherche principal qu'est la survie, la différence entre les deux branches pour la première hypothèse est minimale (1 mois) mais elle est évaluée à 37 mois ce qui est considérable pour la deuxième hypothèse. La survie se situe entre ces deux bornes mais donc toujours en faveur de la RFA. Nous n'avons pas retrouvé de modélisation dans la littérature analysant ces stratégies (minimisation exclusion de la liste, maximisation greffe et survie) et nous ne pouvons donc pas comparer avec notre modèle. Néanmoins ces analyses de sensibilité permettent de voir une bonne robustesse de notre modèle.

### **5.1.2 Limitations et biais du modèle de Markov**

Malheureusement, aucune étude prospective contrôlée randomisée n'est actuellement disponible dans la littérature scientifique sur le sujet. Peu de méta-analyses correctes et quelques revues critiques étaient disponibles. Nous avons utilisé surtout des études de cohortes parfois rétrospectives. Comme notre modèle est directement dépendant de la puissance des études qui alimentent ses probabilités, cette paucité scientifique peut réduire de facto la puissance de notre modèle. Nous avons choisi de ne pas utiliser la récurrence du CHC comme critère de substitution après la transplantation mais d'utiliser directement la survie globale, en raison de la rareté de la littérature scientifique sur la récurrence après la transplantation, et sur le fait que la récurrence du CHC entraîne une mort rapide avec une médiane survie de 9 mois chez ces patients immunosupprimés [174]. Deux problèmes ont ensuite émergé : à notre connaissance, il n'y a pas de littérature sur la survie après transplantation hépatique qui différencie RFA et TACE en tant que thérapies de pont avant la transplantation. La TACE apparaît comme facteur confondant et il paraît difficile d'extraire l'impact réel de la RFA avant transplantation sur la survie après la transplantation [175]. C'est pour cela que nous avons testé notre modèle pour deux hypothèses différentes, l'une utilisant une probabilité de survie post transplantation identique entre les deux groupes testés et l'autre utilisant deux probabilités de survie différentes post transplantation mais dont l'une mélange les deux traitements pont que sont RFA et TACE. Cette analyse de sensibilité nous a permis d'éviter une limitation initiale de notre modèle liée à la littérature disponible. Par ailleurs des incertitudes persistent concernant les estimations des paramètres associées à notre modèle. Il pourrait exister d'autres facteurs confondants non mentionnés dans la littérature et qui pourraient avoir une incidence sur la survie de ces patients, notamment après la greffe.

Concernant la conception du modèle de Markov en elle-même : nous avons choisi de construire notre modèle avec seulement 20 cycles Markov, ce qui équivaut à 10 années. Ce nombre de cycles qui peut paraître un peu faible est discutable et pourraient constituer une limitation du modèle. Néanmoins pour avoir une bonne vision de la récurrence et de la survie il aurait été plus aléatoire de prendre un plus grand nombre de cycles : de multiples autres facteurs peuvent à plus long terme influencer cette survie, en particulier l'âge des patients et les comorbidités associées : il s'agit de patients fragiles, immunosupprimés chroniquement et beaucoup d'événements adverses peuvent survenir. Nous avons également choisi de construire notre modèle avec une durée du cycle Markov de 6 mois ce qui peut paraître long quand on sait que la durée moyenne d'attente avant transplantation était d'environ 8 mois dans notre série locale ce qui ne correspond qu'à un à deux cycles Markov. Néanmoins il aurait été plus approximatif de choisir des cycles de 4, 3 voire 1 mois étant donnés les données scientifiques disponibles et un cycle de 6 mois nous est apparu un bon compromis. Il n'a pas été réalisé d'analyses probabilistes qui nous ont paru trop complexes pour notre modèle actuel, ce qui pourrait représenter une limitation de ce modèle. Néanmoins les analyses unidirectionnelles montrent bien une nette tendance quel que soit les hypothèses et les stratégies en faveur de la RFA, encore plus marquée si le délai d'attente sur la liste de greffe augmente. Il n'a pas été fait d'analyse coût-utilité ni de rentabilité dans le modèle de Markov et nous nous sommes concentrés sur l'aspect de validation clinique. Une étude de ce type pourrait être éventuellement réalisée dans un deuxième temps. Néanmoins comme nous testions un traitement (RFA) versus l'absence de traitement, la validité clinique de ce traitement devait être établie avant d'étudier son coût.

## **5.2 Base de données locales**

### **5.2.1 Analyse**

#### **Exclusion de la liste de transplantation**

Le taux d'exclusion de la liste chez les patients sans traitement a été retrouvé discrètement inférieur à celui des patients traités par RFA (9.3% vs 12.5%). Néanmoins étant

donné le faible nombre de patients (3 et 2 patients exclus respectivement), il est difficile d'en tirer des conclusions significatives

## **Mortalité**

Il y a sur ce point une différence plus significative, avec un décès sur liste d'attente deux fois plus élevé pour les patients non traités (6,3% contre 12,5%).

Le décès après transplantation est survenu chez un patient précédemment traité par RFA (9%) 78 mois après sa transplantation. Par ailleurs, 3 patients sans traitement sont décédés après la transplantation (12,5%) avec un délai moyen de 37 mois ce qui est inférieur à celui du patient traité par RFA, mais il y a là encore une faible puissance de l'analyse en raison du petit nombre de patients. certains autres cofacteurs peuvent influencer la mortalité: si nous regardons la cause de la mort après la transplantation, nous voyons que pour le patient traité avec RFA il y a eu une récurrence de CHC plus de 6 ans après la transplantation avec une atteinte immédiate de la cavité abdominale. Pour les 3 patients sans aucun traitement, les causes des décès étaient un mélanome métastatique dans un cas (plus de 6 ans après la transplantation), une tumeur neuro-endocrine métastatique dans un autre cas (plus de 2 ans après la transplantation) et une cause inconnue pour le dernier patient. 3 mois après la transplantation). Aucune récurrence de CHC ici. Là encore le nombre de patients est faible ce qui a un impact majeur sur la puissance de l'étude. Si nous regardons la survie post-transplantation il existe un avantage dans le groupe RFA, mais qui n'est peut-être pas lié à la procédure elle-même. On retrouve d'ailleurs seulement une récurrence de CHC post-transplantation et elle survient dans le groupe traité par RFA. Ceci n'est pas en accord avec une étude multicentrique récente qui montre que les traitements pont réduisent le risque de récurrence du CHC après transplantation de 64% après ajustement de la taille de la lésion. L'invasion microvasculaire est retrouvée comme facteur favorisant la récurrence ce qui est en accord avec les précédentes études, mais de façon intéressante cette série retrouve la taille supérieure à 4 cm comme facteur augmentant significativement le risque de récurrence du CHC post-transplantation (et donc le décès). Le nombre de lésion tumorale n'est pas retrouvé ici comme facteur significatif [176]. Le faible nombre de nos patients n'engendre probablement pas assez de puissance pour une conclusion correct.



## **Autres points intéressants**

Dans notre série locale, les patients du groupe sans traitement sont plus rapidement transplantés que les patients du groupe traité par RFA (134 j vs 298 j) même si la RFA est souvent réalisée avant l'entrée sur la liste d'attente ce qui pourrait constituer un biais. Ceci nous conforte néanmoins dans l'idée que le plus un patient attend sur la liste, plus il aura besoin d'un traitement de pont pour rester sur cette liste, probablement à cause du risque accru d'exclusion [177], surtout s'il a un groupe sanguin peu commun [156]. Si nous supprimons une valeur aberrante dans le groupe NT qui attend 1538 j avant sa transplantation (ce qui est très atypique), nous avons même un délai avant OLT de 73j / 2m pour les 23 patients restants sur le groupe NT. En effet, sur ces 24 patients, 15 (63%) ont eu leur transplantation le premier mois sur la liste d'attente ce qui n'est pas représentatif du patient standard sur cette liste (258d / 8m).

## **5.2.2 Limitations de l'étude de la base de données**

### **Base de données locale**

En raison du système d'attribution particulier des greffons hépatiques utilisé dans la province du Québec (cf. ci-dessus) qui ne correspond pas au MELD-CHC standard, la proportion de patients ayant eu accès à la transplantation hépatique pour CHC est beaucoup moins élevée que celle des patients qui ont été transplantés pour insuffisance hépatique. Nous avons donc un petit nombre de patients sélectionnés dans notre série (16 patients) malgré 60 à 90 transplantations hépatiques chaque année dans notre institution et malgré le large intervalle de temps (2009 à 2016), ce qui a restreint la puissance de notre étude.

Par ailleurs le temps d'attente moyen pour la transplantation était d'environ 8 mois dans notre série locale et de nombreux patients ont bénéficié d'un traitement pont qui n'était pas toujours la RFA, notamment la TACE. Il y a donc probablement un biais de sélection dans le choix des autres patients qui n'ont pas bénéficié de traitement alternatif : un grand nombre de ces patients ont été transplantés très rapidement (moins d'un mois) pour des raisons diverses, ce qui explique probablement l'absence de traitements pont chez eux. Étant donné le petit nombre de patients, seules des analyses statistiques descriptives ont été réalisées ce qui peut aussi correspondre à une limitation.

## **durée du suivi**

Pour avoir le plus de patients disponibles pour notre étude, nous avons choisi de l'étendre à 2016, mais ce qui réduit de facto le temps de suivi pour certains de nos patients. Par ailleurs, deux patients étaient toujours sur la liste d'attente (un dans chaque groupe) à la fin de l'étude.

## **Autres traitements alternatifs et autres facteurs confondants**

Certains patients ont bénéficié d'une chimiothérapie généralement à base de sorafenib® (molécule inhibitrice de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse tumorale), ce qui pourrait avoir un impact sur la survie. Néanmoins le bénéfice est de 1 à 3 mois dans les séries et nous nous attendons à un impact faible dans notre série locale, bien qu'il puisse s'agir d'une limitation [178] [143]. Il pourrait exister d'autres facteurs confondants non mentionnés dans les données du patient et qui pourraient avoir une incidence sur la survie de ces patients, surtout post-transplantation d'autant que le faible nombre de patients dans notre série ne permet pas de moyenner cet éventuel impact. Néanmoins les séries disponibles mentionnent peu d'autres facteurs confondants (hormis l'âge) et il n'est pas possible de stratifier en tenant compte des autres comorbidités qui sont souvent multiples ici.

## **5.3 Analyse des différences entre les deux méthodes**

Les deux approches sont très différentes et chaque méthode a ses forces et ses faiblesses. L'analyse de la base de données locale rend compte de la vie réelle mais nous avons dû exclure tous les patients ayant bénéficié de traitements autres que la RFA ce qui a réduit le nombre de patients de façon substantielle. Sa petite taille d'échantillonnage rend des conclusions difficiles

à poser. Le modèle de Markov prend mieux en compte les résultats de la littérature mais il constitue une approximation virtuelle et il est totalement dépendant de la méthodologie et de la puissance des études qu'il utilise.

### **5.3.1 Éléments concordants**

Il n'est pas possible pour des questions de méthodologie vues ci-dessus d'analyser les différences des deux méthodes pour les mortalités avant et après transplantation et l'on doit s'en tenir aux différences portant sur la mortalité globale, ce qui correspond à notre critère d'évaluation principal. Dans ce cas les variables sont concordantes entre les deux méthodes avec un avantage du groupe RFA sur le groupe NT, ce qui est en accord avec la littérature notamment la série multicentrique récente de Welling [176], surtout pour la mortalité avant transplantation quand on analyse les résultats de notre base de données. Les résultats post-transplantation sont difficile à interpréter étant donné le peu de patients de notre base. Le seul cas de récurrence de CHC est survenu dans le groupe traité par RFA avant la greffe plus de 6 ans après celle-ci. Ces cas de récurrences tardives sont rares, bien que quelques-uns soient décrits dans la littérature et correspondent à des tumeurs à faible potentiel évolutif en général[179].

### **5.3.2 Éléments discordants**

La variable exclusion de la liste de transplantation a une tendance discordante entre les deux méthodes. Ceci peut possiblement être attribué au faible nombre de patients de notre base de données (2 vs 3 patients exclus) ce qui réduit beaucoup la puissance de l'étude de cette variable, mais nous avons vu que cet élément n'a pas impacté notre critère d'évaluation principal qui était la survie globale des patients.

## **5.4 Futur**

### **5.4.1 Études prospectives randomisées contrôlées**

Il est certain que l'existence de séries prospectives randomisées contrôlées à grande échelle réduirait l'incertitude du modèle de Markov et on ne peut que le souhaiter. Néanmoins ces études dans les cas d'analyse de procédures interventionnelles sont très difficiles à mettre en

œuvre et contrairement aux traitements médicaux, des analyses en aveugle ne peuvent quasiment jamais être réalisées par définition, et aussi pour un problème d'éthique évident.

### **5.4.2 Amélioration de la qualité de l'évidence**

Il faudra donc probablement attendre plus d'études de cohortes en particulier prospectives, ce qui faciliterait la réalisation de méta-analyses de bonne qualité pour améliorer la qualité de l'évidence et donc la véracité des modèles testés.

### **5.4.3 Analyse coût-efficacité**

Il s'agit de la deuxième étape après la validation scientifique et elle apparaît importante dans notre contexte canadien de contrôle des coûts de la santé.

### **5.4.4 Analyses probabilistiques**

Des modèles avec analyses probabilistiques et simulation de Monte Carlo en plus des analyses unidirectionnelles pourraient être utilisées pour évaluer et améliorer si possible l'incertitude inhérentes à ce type de modèle.

## Conclusion

Les résultats de l'analyse de notre base de données locale sont plus difficiles à interpréter : il existe des résultats discordants pour le critère d'exclusion de la liste de transplantation mais étant donné le peu de patients aucune conclusion significative ne peut être conclue. Il existe des résultats concordants avec le modèle de Markov pour notre critère d'évaluation principal avec une tendance à la baisse du risque de décès sur la liste dans le groupe RFA. Pour les décès post-transplantation, là encore étant donné le peu de patients on ne peut extraire de conclusion franche, d'autant que la seule récurrence de CHC est survenue dans le groupe RFA, même si la survie est globalement meilleure dans ce groupe.

Les résultats dans le modèle de Markov sous réserve de la puissance de la littérature utilisée montrent une baisse de la probabilité d'exclusion de la liste (critère d'évaluation secondaire ici) et une augmentation de la survie globale (critère d'évaluation principal) dans le groupe RFA quand on le compare au groupe sans traitement pont pour les patients atteints de cirrhose porteur d'un ou plusieurs CHC respectant les critères de Milan et ayant été sur la liste de transplantation hépatique. Les analyses de sensibilité de notre modèle montrent que pour chaque stratégie évaluée (minimisation de l'exclusion de la liste, maximisation de la greffe hépatique et de la survie) la RFA était supérieure à l'absence de traitement pont, surtout après un délai sur la liste de plus de 6 à 12 mois. Il apparaît donc probable dans notre modèle que plus un patient reste sur la liste d'attente de transplantation hépatique pour CHC, plus un traitement par RFA de cette lésion serait bénéfique pour lui.

Il existe une faiblesse de la preuve dans la littérature scientifique actuelle car nous ne disposons pas d'essais prospectifs randomisés contrôlés ni de méta-analyses avec une puissance suffisante pour le sujet. Nous espérons dans l'avenir des études ou collecte de données à plus grande échelle pour améliorer nos connaissances. Avec l'amélioration de la qualité de l'évidence de nouvelles modélisations de type Markov avec analyses probabilistes si possible seront intéressantes et permettront de passer à l'étape suivante qui est l'analyse du rapport coût-bénéfice de ces stratégies thérapeutiques pour pouvoir éventuellement les implanter à long terme de façon plus efficiente.

## Bibliographie

1. Henshall, C., et al., *Priority setting for health technology assessment. Theoretical considerations and practical approaches. Priority setting Subgroup of the EUR-ASSESS Project.* Int J Technol Assess Health Care, 1997. **13**(2): p. 144-85.
2. de Oliveira, C., et al., *The economic burden of cancer care in Canada: a population-based cost study.* CMAJ Open, 2018. **6**(1): p. E1-E10.
3. Hartunian, N.S., C.N. Smart, and M.S. Thompson, *The incidence and economic costs of cancer, motor vehicle injuries, coronary heart disease, and stroke: a comparative analysis.* Am J Public Health, 1980. **70**(12): p. 1249-60.
4. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma.* N Engl J Med, 2011. **365**(12): p. 1118-27.
5. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis.* Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
6. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
7. De Angelis, R., et al., *Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE--5-a population-based study.* Lancet Oncol, 2014. **15**(1): p. 23-34.
8. Xu, X.L., et al., *Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis.* Radiology, 2018. **287**(2): p. 461-472.
9. Cho, Y.K., et al., *Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies.* Hepatology, 2009. **49**(2): p. 453-9.
10. Bruix, J., M. Sherman, and D. American Association for the Study of Liver, *Management of hepatocellular carcinoma: an update.* Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
11. Mazzaferro, V., et al., *Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study.* Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 900-9.

12. Oligane, H.C., M. Xing, and H.S. Kim, *Effect of Bridging Local-Regional Therapy on Recurrence of Hepatocellular Carcinoma and Survival after Orthotopic Liver Transplantation*. Radiology, 2017. **282**(3): p. 869-879.
13. Dragani, T.A., *Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics*. J Hepatol, 2010. **52**(2): p. 252-7.
14. Canada, S. *cancer du foie statistiques*. 2019 2019-01-19]; Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/type/donnees?texte=cancer+ET+foie&geonom=A0000&sujetniveaux=13>.
15. Société Canadienne du Cancer. *Statistiques sur le cancer du foie*. 2019 2019-01-19]; Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/liver/statistics/?region=on>.
16. El-Serag, H.B. and J.A. Davila, *Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how?* Therap Adv Gastroenterol, 2011. **4**(1): p. 5-10.
17. Zhang, E., et al., *Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening*. Eur Radiol, 2015. **25**(11): p. 3282-94.
18. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
19. Trepo, C., H.L. Chan, and A. Lok, *Hepatitis B virus infection*. Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2053-63.
20. Yang, H.I., et al., *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 168-74.
21. *Editorial: Non-A, non-B?* Lancet, 1975. **2**(7924): p. 64-5.
22. Ansaldi, F., et al., *Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(29): p. 9633-52.
23. Di Lorenzo, C., A.G. Angus, and A.H. Patel, *Hepatitis C virus evasion mechanisms from neutralizing antibodies*. Viruses, 2011. **3**(11): p. 2280-300.
24. Wise, M., et al., *Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004*. Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1128-35.

25. Tong, M.J., C.F. Theodoro, and R.T. Salvo, *Late Development of Hepatocellular Carcinoma After Viral Clearance in Chronic Hepatitis C Patients: A Need for Continual Surveillance*. J Dig Dis, 2018.
26. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
27. Morgan, T.R., S. Mandayam, and M.M. Jamal, *Alcohol and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S87-96.
28. Purohit, V., et al., *Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma*. Life Sci, 2013. **92**(1): p. 3-9.
29. Yu, J., et al., *Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma*. Semin Cancer Biol, 2013. **23**(6 Pt B): p. 483-91.
30. Stickel, F. and C. Hellerbrand, *Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications*. Gut, 2010. **59**(10): p. 1303-7.
31. Donato, F., et al., *Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence*. Oncogene, 2006. **25**(27): p. 3756-70.
32. Teoh, N.C. and J.G. Fan, *Diabetes mellitus and prognosis after curative therapy for hepatocellular carcinoma: alas, still grave for those who are hyperglycemic*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(11): p. 1633-4.
33. Kew, M.C., *Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma*. Liver Cancer, 2014. **3**(1): p. 31-40.
34. Toyokuni, S., *Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease*. Cancer Sci, 2009. **100**(1): p. 9-16.
35. Waldenstrom, J., *[Liver, blood proteins and nutritive protein]*. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr, 1953. **9**: p. 113-9.
36. Mackay, I.R., S. Weiden, and J. Hasker, *Autoimmune hepatitis*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **124**(2): p. 767-80.
37. Manns, M.P., et al., *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 2193-213.
38. van Gerven, N.M., et al., *Auto immune hepatitis*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(19): p. 4651-61.



39. Migita, K., et al., *Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study)*. Liver Int, 2012. **32**(5): p. 837-44.
40. Magnussen, A. and M.A. Parsi, *Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(10): p. 1508-12.
41. Kew, M.C., *Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma*. J Gastrointestin Liver Dis, 2013. **22**(3): p. 305-10.
42. Qu, D., J.H. Teckman, and D.H. Perlmutter, *Review: alpha 1-antitrypsin deficiency associated liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 1997. **12**(5): p. 404-16.
43. Antoury, C., et al., *Alpha-1 antitrypsin deficiency and the risk of hepatocellular carcinoma in end-stage liver disease*. World J Hepatol, 2015. **7**(10): p. 1427-32.
44. van Meer, S., et al., *No increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to Wilson disease during long-term follow-up*. J Gastroenterol Hepatol, 2015. **30**(3): p. 535-9.
45. Pfeiffenberger, J., et al., *Hepatobiliary malignancies in Wilson disease*. Liver Int, 2015. **35**(5): p. 1615-22.
46. Ochi, H., et al., *Abdominal imaging findings of a patient with hepatocellular carcinoma associated with glycogen storage disease type Ia*. Intern Med, 2011. **50**(20): p. 2317-22.
47. Oterdoom, L.H., et al., *Hepatocellular Adenomas and Carcinoma in Asymptomatic, Non-Cirrhotic Type III Glycogen Storage Disease*. J Gastrointestin Liver Dis, 2015. **24**(4): p. 515-8.
48. Puy, H., L. Gouya, and J.C. Deybach, *Porphyrias*. Lancet, 2010. **375**(9718): p. 924-37.
49. Seda Neto, J., et al., *HCC prevalence and histopathological findings in liver explants of patients with hereditary tyrosinemia type I*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(9): p. 1584-9.
50. Hassan, M.M., et al., *Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States*. Hepatology, 2009. **49**(5): p. 1563-70.
51. Grando-Lemaire, V., et al., *Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*. J Hepatol, 1999. **31**(3): p. 508-13.

52. Shimazu, T., et al., *Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan*. Int J Cancer, 2005. **116**(1): p. 150-4.
53. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. Lancet, 2008. **371**(9615): p. 838-51.
54. Schaffner, F. and H. Poper, *Capillarization of hepatic sinusoids in man*. Gastroenterology, 1963. **44**: p. 239-42.
55. Geerts, A., *History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells*. Semin Liver Dis, 2001. **21**(3): p. 311-35.
56. Lurie, Y., et al., *Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(41): p. 11567-83.
57. Desmet, V.J. and T. Roskams, *Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth*. J Hepatol, 2004. **40**(5): p. 860-7.
58. Barbason, H., C. Rassenfosse, and E.H. Betz, *Promotion mechanism of phenobarbital and partial hepatectomy in DENA hepatocarcinogenesis cell kinetics effect*. Br J Cancer, 1983. **47**(4): p. 517-25.
59. Wege, H., et al., *In vitro expansion of human hepatocytes is restricted by telomere-dependent replicative aging*. Cell Transplant, 2003. **12**(8): p. 897-906.
60. d'Adda di Fagagna, F., et al., *A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence*. Nature, 2003. **426**(6963): p. 194-8.
61. Artandi, S.E., et al., *Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice*. Nature, 2000. **406**(6796): p. 641-5.
62. Plentz, R.R., et al., *Hepatocellular telomere shortening correlates with chromosomal instability and the development of human hepatoma*. Hepatology, 2004. **40**(1): p. 80-6.
63. van Gijssel, H.E., et al., *p53 protein expression by hepatocarcinogens in the rat liver and its potential role in mitoinhibition of normal hepatocytes as a mechanism of hepatic tumour promotion*. Carcinogenesis, 1997. **18**(5): p. 1027-33.
64. Poynard, T., et al., *A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases*. J Hepatol, 2003. **38**(3): p. 257-65.
65. Forner, A., M. Reig, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2018. **391**(10127): p. 1301-1314.
66. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 358-380.

67. Hocquelet, A., et al., *Transarterial chemoembolization for early stage hepatocellular carcinoma decrease local tumor control and overall survival compared to radiofrequency ablation*. *Oncotarget*, 2017. **8**(19): p. 32190-32200.
68. Organ, L.W., *Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making*. *Appl Neurophysiol*, 1976. **39**(2): p. 69-76.
69. McGahan, J.P., et al., *Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery*. *Invest Radiol*, 1990. **25**(3): p. 267-70.
70. Dodd, G.D., 3rd, et al., *Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough*. *Radiographics*, 2000. **20**(1): p. 9-27.
71. Neeman, Z. and B.J. Wood, *Radiofrequency ablation beyond the liver*. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2002. **5**(3): p. 156-63.
72. Livraghi, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection*. *Radiology*, 1999. **210**(3): p. 655-61.
73. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions*. *Radiology*, 2000. **214**(3): p. 761-8.
74. Lin, S.M., et al., *Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\leq$  4 cm*. *Gastroenterology*, 2004. **127**(6): p. 1714-23.
75. Shiina, S., et al., *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(1): p. 122-30.
76. Brunello, F., et al., *Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial*. *Scand J Gastroenterol*, 2008. **43**(6): p. 727-35.
77. Lin, S.M., et al., *Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less*. *Gut*, 2005. **54**(8): p. 1151-6.
78. Lencioni, R.A., et al., *Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection*. *Radiology*, 2003. **228**(1): p. 235-40.

79. Lencioni, R., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation*. Radiology, 2005. **234**(3): p. 961-7.
80. Sala, M., et al., *Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1352-60.
81. Lam, V.W., et al., *Incomplete ablation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of risk factors and prognostic factors*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(3): p. 782-90.
82. Lu, D.S., et al., *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver*. Radiology, 2005. **234**(3): p. 954-60.
83. Seror, O., et al., *Histopathologic comparison of monopolar versus no-touch multipolar radiofrequency ablation to treat hepatocellular carcinoma within Milan criteria*. J Vasc Interv Radiol, 2014. **25**(4): p. 599-607.
84. Kim, J.H., et al., *Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(6): p. 1624-9.
85. Tang, C., et al., *Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(20): p. e3754.
86. Rossi, S., et al., *Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study*. Hepatology, 2011. **53**(1): p. 136-47.
87. N'Kontchou, G., et al., *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis*. Hepatology, 2009. **50**(5): p. 1475-83.
88. Brunello, F., et al., *Radiofrequency ablation: technical and clinical long-term outcomes for single hepatocellular carcinoma up to 30 mm*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013. **25**(7): p. 842-9.

89. Francica, G., et al., *Long-term effectiveness of radiofrequency ablation for solitary small hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 363 patients*. Dig Liver Dis, 2013. **45**(4): p. 336-41.
90. Lencioni, R., C. Della Pina, and C. Bartolozzi, *Percutaneous image-guided radiofrequency ablation in the therapeutic management of hepatocellular carcinoma*. Abdom Imaging, 2005. **30**(4): p. 401-8.
91. Kim, Y.S., et al., *Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors*. J Hepatol, 2013. **58**(1): p. 89-97.
92. Shiina, S., et al., *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(4): p. 569-77; quiz 578.
93. Lee, D.H., et al., *Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis*, in *Radiology*. 2014. p. 900-909.
94. Livraghi, T., et al., *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 82-9.
95. Kasugai, H., et al., *Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: an analysis of 3,891 ablations in 2,614 patients*. Oncology, 2007. **72 Suppl 1**: p. 72-5.
96. Feng, K., et al., *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **57**(4): p. 794-802.
97. Huang, G., et al., *Quality of life after surgical resection compared with radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas*. Br J Surg, 2014. **101**(8): p. 1006-15.
98. Cucchetti, A., et al., *Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2013. **59**(2): p. 300-7.
99. Chen, M.S., et al., *A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 321-8.

100. Huang, J., et al., *A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria*. Ann Surg, 2010. **252**(6): p. 903-12.
101. Nault, J.C., et al., *Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations*. J Hepatol, 2017.
102. Abdelaziz, A.O., et al., *Microwave ablation versus transarterial chemoembolization in large hepatocellular carcinoma: prospective analysis*. Scand J Gastroenterol, 2015. **50**(4): p. 479-84.
103. Ohmoto, K., et al., *Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(2): p. 223-7.
104. Lu, M.D., et al., *Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study*. J Gastroenterol, 2005. **40**(11): p. 1054-60.
105. Shibata, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy*. Radiology, 2002. **223**(2): p. 331-7.
106. Liang, P., et al., *Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients*. Radiology, 2009. **251**(3): p. 933-40.
107. Huang, S., et al., *Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up*. Eur J Radiol, 2014. **83**(3): p. 552-8.
108. Baust, J.G., et al., *Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors*. Cryobiology, 2014. **68**(1): p. 1-11.
109. Song, K.D., *Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma*. Clin Mol Hepatol, 2016. **22**(4): p. 509-515.
110. Tait, I.S., S.M. Yong, and S.A. Cuschieri, *Laparoscopic in situ ablation of liver cancer with cryotherapy and radiofrequency ablation*. Br J Surg, 2002. **89**(12): p. 1613-9.
111. Huang, Y.Z., et al., *Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. Hepatogastroenterology, 2013. **60**(125): p. 1131-5.

112. Rong, G., et al., *Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0123065.
113. Wang, C., et al., *Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2015. **61**(5): p. 1579-90.
114. Deipolyi, A.R., et al., *Irreversible electroporation: evolution of a laboratory technique in interventional oncology*. Diagn Interv Radiol, 2014. **20**(2): p. 147-54.
115. Cheng, R.G., et al., *Irreversible Electroporation Can Effectively Ablate Hepatocellular Carcinoma to Complete Pathologic Necrosis*. J Vasc Interv Radiol, 2015. **26**(8): p. 1184-8.
116. Dollinger, M., et al., *Adverse effects of irreversible electroporation of malignant liver tumors under CT fluoroscopic guidance: a single-center experience*. Diagn Interv Radiol, 2015. **21**(6): p. 471-5.
117. Bhutiani, N., et al., *Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma (HCC)*. HPB (Oxford), 2016. **18**(7): p. 593-9.
118. Orlando, A., et al., *Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 514-24.
119. Doyon, D., et al., *[Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumours (author's transl)]*. Ann Radiol (Paris), 1974. **17**(6): p. 593-603.
120. Konno, T., et al., *Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1983. **19**(8): p. 1053-65.
121. Marelli, L., et al., *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(1): p. 6-25.
122. Idee, J.M. and B. Guiu, *Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review*. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. **88**(3): p. 530-49.

123. Frenette, C.T., et al., *Conventional TACE and drug-eluting bead TACE as locoregional therapy before orthotopic liver transplantation: comparison of explant pathologic response*. Transplantation, 2014. **98**(7): p. 781-7.
124. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
125. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
126. Decaens, T., et al., *Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2005. **11**(7): p. 767-75.
127. Lao, O.B., J. Weissman, and J.D. Perkins, *Pre-transplant therapy for hepatocellular carcinoma is associated with a lower recurrence after liver transplantation*. Clin Transplant, 2009. **23**(6): p. 874-81.
128. Lesurtel, M., et al., *Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis*. Am J Transplant, 2006. **6**(11): p. 2644-50.
129. Schaudt, A., et al., *Role of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation with special consideration of tumor necrosis*. Clin Transplant, 2009. **23 Suppl 21**: p. 61-7.
130. Seehofer, D., et al., *Impact of neoadjuvant transarterial chemoembolization on tumor recurrence and patient survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis*. Clin Transplant, 2012. **26**(5): p. 764-74.
131. Rognoni, C., et al., *Trans-arterial radioembolization in intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analyses*. Oncotarget, 2016. **7**(44): p. 72343-72355.
132. Xie, H., et al., *The efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in a cohort of 487 patients*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e89081.



133. Wang, W., J. Shi, and W.F. Xie, *Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. Liver Int, 2010. **30**(5): p. 741-9.
134. Peng, Z.W., et al., *Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial*. Radiology, 2012. **262**(2): p. 689-700.
135. Shibata, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?* Radiology, 2009. **252**(3): p. 905-13.
136. Eriksson, D. and T. Stigbrand, *Radiation-induced cell death mechanisms*. Tumour Biol, 2010. **31**(4): p. 363-72.
137. Garcia-Barros, M., et al., *Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis*. Science, 2003. **300**(5622): p. 1155-9.
138. Song, C.W., et al., *Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **93**(1): p. 166-72.
139. Haddad, M.M., et al., *Stereotactic body radiation therapy of liver tumors: post-treatment appearances and evaluation of treatment response: a pictorial review*. Abdom Radiol (NY), 2016. **41**(10): p. 2061-77.
140. Wahl, D.R., et al., *Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma*. J Clin Oncol, 2016. **34**(5): p. 452-9.
141. Wilhelm, S.M., et al., *BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis*. Cancer Res, 2004. **64**(19): p. 7099-109.
142. Chang, Y.S., et al., *Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models*. Cancer Chemother Pharmacol, 2007. **59**(5): p. 561-74.
143. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
144. Yamamoto, S. and S. Kondo, *Oral chemotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Expert Opin Pharmacother, 2018: p. 1-9.

145. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2003. **362**(9399): p. 1907-17.
146. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, *Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1434-40.
147. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
148. Bismuth, H., P.E. Majno, and R. Adam, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 311-22.
149. Jonas, S., et al., *Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Hepatology, 2001. **33**(5): p. 1080-6.
150. Colombo, M., *Natural history of hepatocellular carcinoma*. Cancer Imaging, 2005. **5**: p. 85-8.
151. Clavien, P.A., et al., *Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report*. Lancet Oncol, 2012. **13**(1): p. e11-22.
152. Yao, F.Y., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria*. Am J Transplant, 2008. **8**(10): p. 1982-9.
153. Toso, C., et al., *Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation*. Hepatology, 2015. **62**(1): p. 158-65.
154. Freeman, R.B., Jr., et al., *The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy*. Liver Transpl, 2002. **8**(9): p. 851-8.
155. Bhat, M., et al., *Proposal of a novel MELD exception point system for hepatocellular carcinoma based on tumor characteristics and dynamics*. J Hepatol, 2016.
156. Fink, M.A., et al., *Risk factors for liver transplantation waiting list mortality*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(1): p. 119-24.
157. Okazaki, N., et al., *Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. A preliminary report*. Cancer, 1989. **63**(11): p. 2207-10.

158. Yao, F.Y., et al., *A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy*. Liver Transpl, 2003. **9**(7): p. 684-92.
159. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list*. Liver Transpl, 2002. **8**(10): p. 873-83.
160. Everhart, J.E., et al., *Increased waiting time for liver transplantation results in higher mortality*. Transplantation, 1997. **64**(9): p. 1300-6.
161. Heckman, J.T., et al., *Bridging locoregional therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(11): p. 3169-77.
162. Galuppo, R., A. McCall, and R. Gedaly, *The role of bridging therapy in hepatocellular carcinoma*. Int J Hepatol, 2013. **2013**: p. 419302.
163. Schwartz, M., S. Roayaie, and P. Uva, *Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation*. Am J Transplant, 2007. **7**(8): p. 1875-81.
164. Pompili, M., et al., *Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(43): p. 7515-30.
165. Toso, C., et al., *The place of downstaging for hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2010. **52**(6): p. 930-6.
166. Freeman, R.B., E.B. Edwards, and A.M. Harper, *Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases*. Am J Transplant, 2006. **6**(6): p. 1416-21.
167. Danos, D., et al., *Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma Associated With Neighborhood Concentrated Disadvantage*. Front Oncol, 2018. **8**: p. 375.
168. Jembere, N., et al., *Influence of socioeconomic status on survival of hepatocellular carcinoma in the Ontario population; a population-based study, 1990-2009*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40917.
169. Singal, A.G., et al., *Racial, social, and clinical determinants of hepatocellular carcinoma surveillance*. Am J Med, 2015. **128**(1): p. 90 e1-7.

170. Greenaway, C., *Addressing hepatitis C in the foreign-born population: A key to hepatitis C virus elimination in Canada*. canadian liver journal, 2018. **1**(Spring): p. 34-50.
171. Sonnenberg, F.A. and J.R. Beck, *Markov models in medical decision making: a practical guide*. Med Decis Making, 1993. **13**(4): p. 322-38.
172. Chouaid, C., *[Markov models in clinical medicine]*. Rev Mal Respir, 2004. **21**(5 Pt 1): p. 1007-9.
173. AJ, I.J., et al., *Does the meld system provide equal access to liver transplantation for patients with different ABO blood groups?* Transpl Int, 2016. **29**(8): p. 883-9.
174. Roayaie, S., et al., *Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis*. Liver Transpl, 2004. **10**(4): p. 534-40.
175. Bharat, A., et al., *Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(4): p. 411-20.
176. Welling, T.H., et al., *Multicenter Study of Staging and Therapeutic Predictors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence following Transplantation*. Liver Transpl, 2018.
177. Llovet, J.M., et al., *Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power*. Hepatology, 1998. **27**(6): p. 1572-7.
178. Nipp, R. and L. Goyal, *Bridging the Gap Between Sorafenib Efficacy and Effectiveness in Advanced Hepatocellular Carcinoma*. Oncologist, 2016.
179. Alshahrani, A.A., et al., *Management of very late peritoneal metastasis of hepatocellular carcinoma 10 years after liver transplantation: Lessons from two cases*. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2018. **22**(2): p. 136-143.

## **Annexe:**

Figure 10. Visualisation du modèle de Markov dans le logiciel TreeAge®. Étant donné le nombre de données analysées et l'arborescence des chaînes de Markov dans le logiciel TreeAge®, il a été difficile de le reproduire sur une simple feuille. Ce fichier est à la disposition de toute personne voulant le consulter (Fichiers TreeAge® et Excel®).

**Patients with HCC on the waiting list**

$p_{6\_month\_death\_post\_OLT\_wo\_Tx} = 0.165$   
 $p_{6\_month\_death\_post\_OLT\_wTx} = 0.04$   
 $p_{death\_after\_dropout} = 0.20$   
 $p_{death\_from\_RFA} = 0.0044$   
 $p_{death\_on\_list} = 0.054$   
 $p_{dropout\_after\_RFA} = 0.024$   
 $p_{dropout\_wo\_tx} = 0.066$   
 $p_{OLT} = 0.354$   
 $p_{overall\_6\_month\_death\_post\_OLT} = 0.14$   
 $p_{stay\_on\_list} = 0.646$   
 $totalcycles = 20$

